



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA OPTİK KOHERENS
TOMOĞRAFİ İLE RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI
KALINLIĞININ VE GANGLİON HÜCRE ANALİZİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emine İlknur SAVSA MÜSLEHİDDİNOĞLU

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet ŞENGÜN**

**ANKARA
2015**

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimime sunduğu değerli katkılarından dolayı, anabilim dalı eski başkanımız sayın hocam Prof. Dr. M. Erol TURAÇLI'ya; üstün bilgi ve tecrübelerini bizden hiçbir şekilde esirgemeyen, tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ahmet ŞENGÜN'e; çok değerli mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan sayın Yrd. Doç. Dr. Sertaç ÖZTÜRK'e ve Yrd. Doç. Dr. Gülizar DEMİROK'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve kader arkadaşlığı yaptığım asistan arkadaşlarıma ve çalışma arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında desteklerini hep yanımda hissettiğim, sevgi ve fedakarlıkları ile güç bulduğum, bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip çok değerli annem Aynur SAVSA'ya, babam Atilla SAVSA'ya; canımdan çok sevdiğim kardeşlerim Aydın SAVSA'ya ve Gökür SAVSA'ya; hiç bir zaman sevgisini, desteğini ve anlayışını benden esirgemeyen sevgili eşim Mert MÜSLEHİDDİNOĞLU'na sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Emine İlkür SAVSA MÜSLEHİDDİNOĞLU
KASIM 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DEMİR	3
2.1.1. Demir Metabolizması	3
2.1.1.1. Vücuttaki Demir Dağılımı.....	3
2.1.1.2. Demirin Emilimi ve Kullanımı	4
2.1.1.3. Demirin Taşınımı ve Depolanması	6
2.1.1.4. Demirin Atılımı	7
2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	8
2.2.1. Etyoloji.....	9
2.2.2. Klinik Bulgular	10
2.2.3. Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	12
2.2.4. Ayırıcı Tanı	13
2.2.5. Tedavi.....	13
2.2.6. Önlem ve Korunma	14
2.3. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	14
2.3.1. İç Limitan Membran	16
2.3.2. Retina Sinir Lifi Tabakası	16
2.3.3. Ganglion Hücre Tabakası.....	18
2.3.4. İç Pleksiform Tabaka.....	18

2.3.5. İç Nükleer Tabaka.....	19
2.3.6. Dış Pleksiform Tabaka	19
2.3.7. Dış Nükleer Tabaka	19
2.3.8. Dış Limitan Membran	19
2.3.9. Fotoreseptör Tabaka.....	19
2.3.9.1. Koni Hücreleri	20
2.3.9.2. Basil Hücreleri	20
2.3.10. Retina Pigment Epiteli	20
2.4. RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ	21
2.4.1. Makula	22
2.4.1.1. Foveola	22
2.4.1.2. Fovea	23
2.4.1.3. Parafovea	23
2.4.1.4. Perifovea	23
2.4.2. Periferik Retina.....	23
2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ	24
2.5.1. Optik Koherens Tomografi Sistemleri	26
2.5.1.1. Zaman Bağımlı Standart OKT (Time Domain OKT, TD-OKT).....	26
2.5.1.2. Fourier-Domain OKT (Spektral OKT, SD- OKT).....	27
2.5.1.3. Çok Yüksek Çözünürlüklü OKT Sistemleri	28
2.5.1.4. OKT Oftalmoskop (OKT/SLO)	28
2.5.1.5. Spectralis (HRA/OKT).....	28
2.5.2. Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi	29
2.5.3. Optik Koherens Tomografi ile Ganglion Hücre Analizi.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34

4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ.....	50
7. ÖZET	52
8. SUMMARY	53
9. KAYNAKLAR.....	54

SİMGELER ve KISALTMALAR

BAEP	: Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel
D	: Diyoptri
DE	: Demir Eksikliği
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
dl	: Desilitre
DLM	: Dış Limitan Membran
DMT	: Divalan Metal Taşıyıcı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DNT	: Dış Nükleer Tabaka
DPT	: Dış Pleksiform Tabaka
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAZ	: Foveal Avasküler Zon
FFA	: Fundus Floresein Anjiografi
g	: Gram
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GHA	: Ganglion Hücre Analizi
GHT	: Ganglion Hücre Tabakası
HCP	: Hem Taşıyıcı Protein
ICG	: İndosiyanin Yeşil Anjiografi
İ	: İnférieur
İLM	: İç Limitan Membran
IM	: İntramusküler
İNT	: İç Nükleer Tabaka
İPT	: İç Pleksiform Tabaka
IV	: İntravenöz
K	: Potasyum

kg	: Kilogram
L	: Litre
m/sn	: Metre/saniye
MAO	: Monoamin Oksidaz
mg	: Miligram
min	: Minimum
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
mm²	: Milimetrekare
mmHg	: Milimetre Civa
Na	: Sodyum
ng	: Nanogram
NI	: Nazalinferior
nm	: Nanometre
NS	: Nazalsuperior
OKT	: Optik Koherens Tomografi
ort	: Ortalama
RNA	: Ribonükleik Asit
RPE	: Retina Pigment Epiteli
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
S	: Superior
SD	: Serum Demir
SD-OKT	: Spektral Domain Optik Koherens Tomografi
SLO	: Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi
SPSS	: Statistical Package for Social Science
TDBK	: Toplam Demir Bağlama Kapasitesi
TD-OKT	: Time Domain Optik Koherens Tomografi
Tf	: Transferrin

TfR	: Transferrin Reseptörü
Tİ	: Temporalinferior
TS	: Temporalsuperior
TSY	: Transferrin Satürasyon Yüzdesi
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyel
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre (mikron)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Retinanın histolojik görüntüsü	15
Şekil 2.2.	Retina sinir liflerinin anatomik dağılımı	17
Şekil 2.3.	Makulanın topografik anatomisi	22
Şekil 2.4.	OKT çalışma prensibi.....	25
Şekil 2.5.	Kliniğimizde kullanılan SD-OKT (Cirrus HD-OKT)	27
Şekil 3.1.	OKT ile RSLT Analizi	32
Şekil 3.2.	OKT ile Ganglion Hücre Analizi	33
Şekil 4.1.	DE ve kontrol gruplarındaki çocukların dağılımı (%)	35
Şekil 4.2	Kontrol ve DE gruplarındaki olguların RSLT kalınlık ölçümleri (μm) ..	38
Şekil 4.3.	Kontrol ve DE gruplarındaki olguların GHT+İPT kalınlık ölçümleri (μm).....	40

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri	10
Tablo 4.1. Kontrol ve DE gruplarındaki olguların demografik ve klinik özellikleri.....	36
Tablo 4.2. Kontrol ve DE gruplarındaki olguların laboratuvar ölçümleri.....	37
Tablo 4.3. Kontrol ve DE gruplarındaki olguların ortalama ve 4 kadrandaki RSLT kalınlık ölçümleri	38
Tablo 4.4. Kontrol ve DE gruplarındaki olguların GHT+İPT ölçümleri.....	40
Tablo 4.5. Kontrol grubu içerisinde serum hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleriyle RSLT kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	41
Tablo 4.6. DE grubu içerisinde serum hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleriyle RSLT kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	42
Tablo 4.7. Kontrol grubu içerisinde serum hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleriyle GHT+İPT kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	42
Tablo 4.8. DE grubu içerisinde serum hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleriyle GHT+İPT kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği (DE) ülkemizde ve tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksiklik olup en önemli klinik sonucu demir eksikliği anemisidir (DEA). DE özellikle gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adölesanlar ve düşük sosyoekonomik düzeydekiler için önemli bir sağlık sorunudur (1-5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre; düşük sosyoekonomik düzeye sahip ülkelerdeki çocuklarda DE %40-50 oranında, DEA %36 oranında görülürken, gelişmiş ülkelerde ise DEA %8 oranında görülmektedir (6-9). Ülkemizde DE ve DEA gelişmiş ülkelere göre daha fazladır. Bu oran ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (10,11). Gür ve ark.'nın 1999 yılında Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapmış oldukları çalışmaya göre 6-16 yaşları arasında 1521 çocukta anemi görülme oranı %27,6 olarak bulunmuştur (12).

Demir, vücuttaki tüm hücreler için yaşamsal fonksiyonlar açısından son derece önemli olan ve birçok proteinin yapısında yer alan esansiyel bir elementtir.

DEA, kemik iliğinde eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli olan demirin yetersizliğinin sebep olduğu anemi olarak tanımlanmaktadır (13). DE sırasıyla demir depolarının azalması, eksik demirli eritropoez ve nihayet en ağır şekli olan demir eksikliği anemisi şeklinde görülebilir.

DE'nin üzerinde en fazla durulan bulgusu nörokognitif sistem üzerine etkileridir. DE çocuklarda uzun dönemde büyüme ve gelişme geriliği, psikomotor ve mental performansda azalma ve davranış bozukluklarına neden olabilmektedir (14). Demir elementinin sinir metabolizmasında, oksijen taşınmasında ve normal myelinizasyonda gerekli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (15).

Demir, retina yapı ve fizyolojisinde de anahtar role sahip esansiyel bir elementtir. Başta fototransdüksiyon, görme siklusu ve sinir iletimi olmak üzere pek çok süreçte önemli rol oynayan enzim ve proteinlerin yapısında yer alır. Bu nedenle vücudumuz için esansiyel bir element olan demir retina fizyolojisi için oldukça önemlidir (16).

DE oluştuğunda retinadaki pek çok süreçte meydana gelen aksaklıktan dolayı retina ganglion hücreleri etkilenebilir, zamanla retinadaki ganglion hücreleri ölebilir ve dolaylı olarak da bu durum ganglion hücrelerinin bulunduğu retina sinir lifi tabakasında (RSLT) incelmeye neden olabilir.

Gelişen optik teknolojilerle birlikte 90'lı yılların sonu ile birlikte retina ile ilgili bir çok hastalığın tanı ve takibi için oftalmologların rutin klinik kullanımına giren optik koherens tomografi (OKT), 800-840 nm dalga boyunda ışık kullanılarak retinanın non-kontakt, non-invaziv şekilde yüksek çözünürlükte tomografik kesit görüntülerinin elde edildiği, bir görüntüleme yöntemidir. OKT biyolojik dokulardan mikron öznrlğinde tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntü tekniği bir diğer anlamda optik biyopsi yöntemidir. OKT cihazı ile girişimsel herhangi bir işlem yapılmadan RSLT kalınlığı ölçümü ve ganglion hücre analizi (GHA) kantitatif olarak değerlendirilebilmekte ve progresyon takibinde kullanılmaktadır. Ayrıca görmede fonksiyonel kayıp ortaya çıkmadan tespit edilen RSLT kaybının çeşitli tedavi seçenekleri ile tedavisi mümkün olmaktadır.

Bu klinik çalışmanın amacı; DE olan ocuk hastaların OKT cihazı ile GHA ve RSLT kalınlıklarının ölçümünü değerlendirmek ve yaş uyumlu sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanarak normal popülasyonla olası farklılıkları ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİR

Demir pek çok canlı ve insan için yaşamsal reaksiyonlar açısından kritik öneme sahip esansiyel bir elementtir. En önemli görevi oksijen taşıyan hemoglobinin yapısına girmesi yanı sıra, elektron alıp verme özelliği sayesinde dokulara oksijen taşınmasında, enerji yapımındaki birçok enzimin katalizlenmesinde (sitokromlar), zararlı oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesinde, DNA, RNA ve protein sentezi ile ilgili yaşamsal önemi olan enzimlerin yapı ve işlevinde görev alır (17).

2.1.1. Demir Metabolizması

Vücut demir dengesi çok hassas ve karmaşık bir mekanizma ile kontrol edilmektedir. Vücut demir dengesinin korunması esas olarak besinlerle alınan demirin barsaktan emiliminin kontrol edilmesi ile sağlanmaktadır. Tanımlanmış spesifik bir demir atılım mekanizması olmaması nedeniyle fazlalığında toksik etkilere yol açmaktadır. Bu nedenle demir dengesi diyetteki demir alımı ve kayıplar arasında hassas bir denge ile düzenlenmekte ve korunmaktadır (18-20).

İnsanlarda demir, yaşlanan eritrositlerden (yaklaşık 20 mg/gün) ve diğer kaynaklardan geri dönüşüm ile sıkı bir şekilde korunmaktadır. Dengeli beslenme ile gıdalarla ortalama olarak günde 20-25 mg demir alınmasına rağmen bunun 1-2 mg'ı absorbe edilir. Yaşam süresini tamamlamış eritrositlerin yıkılması ile hergün yaklaşık 20 mg kadar demir açığa çıkar ve 2,5 mg kadar demir tekrar hemoglobin yapısına girer. Günlük demir kaybı ise, günde sadece 1-2 mg demirin absorbe olması ile karşılanacak kadar azdır (21,22).

2.1.1.1. Vücuttaki Demir Dağılımı

Normal insan vücudunda toplam 4-5 g demir bulunur. Erişkindeki demir havuzunun büyük çoğunluğu (yaklaşık 2,7 g) kemik iliği eritroid öncülerinde ve

dolaşımdaki eritrositlerde bulunmaktadır. Eritrosit yapımı için gerekli demir miktarı 25 mg/gündür. Gıdalarla alınan demirin 1-2 mg/gün kadarı barsaklardan emilmektedir. Barsaklardan emilen miktarın az olması, eritropoez için gerekli olan demirin büyük bir kısmının mevcut demir depolarından sağlandığını göstermektedir (18,19).

Organizmadaki demirin büyük bir kısmı hemoglobine içindedir. Demirin vücuttaki dağılımı incelendiğinde, yaklaşık olarak hemoglobinde %70, ferritin ve hemosiderinde %25, miyoglobinde %4, transferrin (Tf), sitokrom, katalaz ve diğer enzimlerde %1'den daha düşük oranda demir bulunduğu görülür (23,24).

2.1.1.2. Demirin Emilimi ve Kullanımı

Vücut demir depoları, diyetle alınan ve gastrointestinal, üriner sistem ve derideki hücrelerin yıkımı ile atılan demir arasındaki sabit denge ile korunmaya çalışılır. Bu denge demir emilimi ile sağlanır.

Demir gastrointestinal traktusun her bölümünden emilebilmekle birlikte, emilimin en önemli bölümü duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir. Bağırsakların distal kısmına doğru emilim giderek azalır (23,25,26). Gıdalarla alınan günlük 20-25 mg demirin ancak %10'u bağırsaklardan emilebilmektedir.

Diyet ile alınan demir hemoglobine bağlı (organik) ve hemoglobin dışı (inorganik) olmak üzere iki şekilde bulunur. Hemoglobine bağlı demir +2 değerlikli olup hayvansal kaynaklı yiyecekler, hemoglobin ve miyoglobinde bulunur. İnorganik demir ise mineral ve bitkisel kaynaklı oluşuna göre ferröz (+2) ve ferrik (+3) halde bulunmaktadır. Ferröz form daha iyi emildiğinden dolayı sindirim sırasında ferrik kompleksler kısmen parçalanıp ferröz forma çevrilir (19,23,24,27,28).

Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyetle alınan demirin %90 kadarını demir tuzları şeklinde olan inorganik demir oluşturur (26,28,29). İnorganik demir gıdalarda ferrik kompleksler şeklindedir ve absorpsiyonu diyetteki diğer faktörlerden ve kişinin demir durumundan etkilenir. İnorganik demir yaklaşık %5 oranında emilirken bu oran hem demirine göre çok düşüktür.

Hem demiri ise diyetle alınan demirin %10 kadarını oluşturur. Gelişmekte olan ülkelerde düşük proteinli diyetteki inorganik demirin biyoyararlanımının düşük olmasına bağlı DE sık görülürken, gelişmiş ülkelerde etle beslenme oranının yüksek oluşu, alınan hem proteinin çok daha yüksek oranda emilimi nedeniyle görülme oranı çok azalmıştır.

Organizmada demir emilimini düzenleyen başlıca faktörler diyetteki demir miktarı, demirin emilebilirliği, diyetin bileşimi, gastrointestinal faktörler ve organizmanın demir gereksinimidir (30,31). Besinlerde bulunan oksalat, fosfat, fitat ve tannat demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluşturarak emilimi azaltırken, askorbik asit, balık, et ve yumurta gibi hayvansal besinler emilimi arttırlar (32). Ferröz demir, ferrik demirden daha iyi emilir (23). Besinler içerisindeki askorbik asit gibi indirgeyici ajanlar ferrik formu kısmen ferröz forma indirger. Ferro iyonları suda daha fazla çözünür ve böylece sindirim kanalı mukozasından daha fazla emilir (18,27,32,33). Besinlerdeki demir emilim oranı %1-22 arasında değişir. Hayvansal gıdalardaki demir emilim oranı daha fazladır. Mide sıvısının asiditesi demiri ferröz forma çevirerek demir emilimini kolaylaştırır (18,23,33). Demir depoları arttığında emilim kısmen azalır fakat depolar azaldığında demir emilimi yaklaşık olarak 2-3 kat artar (23,25). Süt çocukluğu ve ergenlik döneminde hızlı büyümeye bağlı olarak demir ihtiyacı ve emilimi artar. Çocukluk çağında günlük demir ihtiyacı 0,8-1,5 mg/gündür. Diyetteki demirin %10'u emildiği için günlük beslenmede 8-15 mg demir alınmalıdır (34,35). Diyetle yeterli demir verilmezse 6 aylıktan itibaren demir eksikliği gelişir.

Demir hidrofilik bir metal iyonu olup membranlardan kolay geçemez. Bunun için özel transport sistemleri ve membran taşıyıcıları geliştirilmiştir. Hem demiri ve inorganik demirin ince barsaktan emilim yolları birbirinden farklıdır. Diyetle alınan inorganik demirin çoğunluğu ferrik formda olup duodenal sitokrom b benzeri ferrik redüktaz ile ferröz forma indirgenir (18,34,36-39). Ferröz hale gelen demir enterositin lümen bakan yüzeyinde bulunan divalent metal taşıyıcı 1 (DMT 1) yoluyla enterosit içine alınır (40). Bu yapı, hem dışı demirin enterosite alınımını sağlayan en önemli proteindir ve emilim için proton gradiyenti gerektirir (41).

Hem proteinlerdeki demirin emilimi ise farklı bir mekanizma ile olur. Hem, barsak lümeninde globülin kısmından ayrılır ve değişmeden emilir. Hem demiri ferröz

formda olup, duodenal enterosite hem taşıyıcı protein 1 (HCP 1) denilen ve yeni keşfedilen özel bir taşıyıcı ile girmektedir (39).

Hem ve hem dışı demir, enterosite alındıktan sonra organizmanın demir gereksinimine göre ya enterositte hücre içinde kalır veya enterositin bazolateral membranına ulaşarak buradaki demir emiliminden sorumlu integral membran proteini olan ferroportin ile membrandan plazmaya transfer edilir (36,42,43). İki değerlikli demir enterositlerin bazolateral membranındaki hefaestin proteini ile okside edilerek üç değerlikli demire dönüştürülür ve Tf'ye bağlanarak dolaşıma katılır (42,44). Hücre içinde kalan demir ya ferritin şeklinde depolanır ya da hücre metabolizmasında kullanılır.

2.1.1.3. Demirin Taşınımı ve Depolanması

Demir plazmada karaciğerde üretilen bir glikoprotein olan Tf'ye bağlanarak taşınmaktadır. Enterositin bazolateral tarafından ferroportin ile dışarı verildikten ve hefaestin ile ferrik hale getirildikten sonra Tf'ye bağlanan demir, başta kemik iliği eritrosit öncülleri olmak üzere tüm vücut hücrelerine taşınır. Vücut demirinin yaklaşık %0.1'i sirkülasyonda bulunur ve tamamına yakını Tf'ye bağlanır (23). Tf, başlıca demir transport proteindir. Serumda 200 mg/dl düzeyinde bulunur. Karaciğer Tf'nin en çok sentezlendiği ve sekrete edildiği organdır. Testisin sertoli hücreleri, santral sinir sisteminin oligodentrositleri, lenfositler, kas hücreleri de bu proteini üretmektedir (45).

Tf sentezinin regülasyonunda depo demiri önemli rol oynar. Plazma Tf konsantrasyonu demir eksikliğinde artarken, vücutta demir birikmesi durumunda azalır. Tf ile ilgili olarak daha yaygın kullanılan parametre; serum demiri (SD)'nin toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK)'ne oranının 100 ile çarpımı olan transferrin satürasyon yüzdesi (TSY)'dir. Tf'nin ortalama 1/3'ü satüredir (19,24).

Transferrin reseptörü (TfR), hücre içine demir alımını düzenleyen önemli bir membranöz proteindir (28). Demir ihtiyacı olduğunda hücre yüzeyindeki TfR ekspresyonu artar. Tf'nin demir bağlama kapasitesi tamamen dolduğunda, plazmada

Tf'ye bağılı olmayan serbest demir oluşur. Bu demir özellikle karaciğer ve kalp hücrelerine kolaylıkla girebilir ve hücresele düzeyde hasar oluşturabilir (46).

Organizmadaki fazla demir tüm hücrelerde depolanabilmekle birlikte özellikle hepatositlerde ve daha az oranda kemik iliğı retiküloendotelyal hücrelerinde depolanır. Hücre sitoplazmasında demir asıl olarak apoferritinle birleşerek ferritin formuna dönüşür. Ferritin olarak depolanan bu demire 'depo demiri' denir. Ferritinden demir serbestleşmesi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak bazı çalışmalar ferritin proteininin yıkılımı ile hücreden demir serbestleştiğini desteklemektedir (47). Ferritin ayrıca stres ve inflamasyona yanıt olarak artan, akut faz reaktanı da denilen bir grup protein içinde değerlendirilir (48). Ferritin vücuttaki tüm hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur. En fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi hücresele ferritin miktarı ile orantılıdır. Serum ferritini doku ferritini olarak ölçülmekte ve depo kompartmanını göstermektedir (49). Hepatositler ve muhtemelen diğer hücrelerin membranlarındaki ferritin reseptörleri ferritini bağlayarak plazma ve interstisyel sıvıdan hücre içine alırlar. Ferritinin yıkımı sonucu açığa çıkan demir, vücut tarafından yeniden kullanılır veya hemosiderine dönüşür.

Depo havuzundaki demirin küçük bir bölümü oldukça çözünmez bir form olan hemosiderin olarak depolanır. Özellikle apoferritin depolayacağından daha fazla demir olduğunda bu şekilde depolanma meydana gelir. Talasemi major gibi demirin aşırı depolanması durumlarında karaciğer ve diğer organ parankimlerine yerleşerek organ işlevlerini bozar.

2.1.1.4. Demirin Atılımı

Demirin normal diyetle günlük emilimi 1-2 mg iken, günlük demir kaybı da hemen hemen buna eşittir. Demir esas olarak dışkı ile atılır. Kan kaybı olmadığı sürece, demir ancak tırnak, saç ve dökülen epitel hücreleri ile kaybedilir. Çocuklarda demir kayıplarının üçte ikisi barsak mukozasından hücre yenilenmesi, geri kalanı da dökülen

deri ve üriner sistem hücreleriyle, adolesan çağıdaki kız çocuklarında menstrüel kanamalar yoluyla olmaktadır. Normal süt çocuğunda demir kaybı ortalama 20 µg/kg/gün'dür. Buna karşılık gastrointestinal sistemden gizli kanama sonucu kayıplar 1-2 mg/gün olabilir. Kanamalar, ishallerde ve inek sütü alımında ortaya çıkabilir (50).

2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Hemoglobin değeri normal fizyolojik sınırlar içinde fakat vücut demirinin yetersiz olduğu durumlarda DE'den söz edilir. Hemoglobin yapımında gerekli olan demirin eksikliğine bağlı, hemoglobin değerlerinin fizyolojik sınırların altında olması durumuna ise DEA denir.

Demir eksikliğinin en önemli göstergesi anemi olduğu için DE ve DEA çoğu zaman birbirinin yerine kullanılan terimlerdir. Halbuki anemi olmadan da DE gelişebilir ve dokular bu durumdan etkilenebilir. DE farklı evrelerde ortaya çıkar. Eğer demir gereksinimi alımın altında kalırsa, ilk önce demir depolarında azalma olur. Demir depoları azaldıktan sonra hemoglobin düzeyi bir süre normal kalabilir yani anemi olmadan demir eksikliği görülür. Bu dönemde sadece plazma ferritin düzeyi ve plazma transferrin saturasyonu azalır. Demir depoları tüketildikten sonra devam eden negatif demir dengesi hemoglobinde azalmayla kendini gösterir. Sonuçta vücuttaki demir depolarının azalması DE, bu durumun daha da ağırlaşp anemi gelişmesi ise DEA olarak tanımlanmıştır.

DE dünyada ve ülkemizde en sık görülen anemi nedenidir (18). Demir eksikliğinin tüm dünyada kaç kişiyi etkilediğine dair kesin bir veri yoktur, ancak yaklaşık iki milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği ve bunların yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ'nün 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş arasındaki çocukların %30'u, 5-14 yaş arasındaki çocukların ise %48'i anemiktir (28). Ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DEA sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (10-11). Gür ve ark.'nın 1999 yılında Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapmış oldukları çalışmaya göre 6-16 yaşları arasında 1521 çocukta anemi görülme

oranı %27,6 olarak bulunmuştur (12). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi'nde yapılan çalışmaya göre; 0-17 yaşları arasında 2223 çocukta anemi görülme oranı %21,8 bulunmuş olup anemi en sık 2 yaş altındaki dönemde (%35.4), sonra sırasıyla 2-6 yaş grubunda (%19.1) ve 12-17 yaş arasında kız adolesanlarda (%17.2) görülmüştür (51).

DE sıklığı, yaş, cinsiyet, coğrafya, beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. En sık 6-24 ay arasındaki süt çocukluğu döneminde, okul çağında, pre-adölesan dönemde, gebe ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür (19,52-55).

2.2.1. Etyoloji

Çocuklarda demir eksikliğine yol açan en sık nedenler hızlı büyümeye bağlı demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı, kan kayıplarıdır. Demir eksikliğinin en önemli nedeni, diyetle alınan demir ile büyüme ve metabolik fonksiyonlar için gerekli demir ihtiyacı arasındaki dengesizliktir. Erişkinlerde demir eksikliğinin en sık sebebi olan kan kaybı çocukluk yaş grubunda daha az demir eksikliğine neden olmaktadır. Yine erişkinlerde intestinal kan kaybı lokalize anatomik bölgelerden (ülser, malignansi) olmasına karşın infant ve çocukta daha çok diffüz kan kaybı şeklindedir. Süt çocuklarında inek sütü verilmesi veya demir içermeyen mamalarla beslenmeyi takiben sıklıkla DE gelişmektedir. Meckel divertikülü, intestinal duplikasyonlar, hemorajik telenjiyektazi, hiatus hernisi, divertikül gibi konjenital anomaliler DE'ye yol açmaktadır. Hemofili ve diğer herediter koagülasyon defekti olan hastalarda kanamalara bağlı olarak sıklıkla DE gelişmektedir (23). Parazit enfestasyonlarından kancalı kurt enfeksiyonları (*Necator americanus* ve *Ancylostoma duodenale*) dünyanın birçok yerinde endemik olan ve sıklıkla asemptomatik seyreden enfeksiyonlardır ve bunlar mikroskopik kan kaybına yol açarak DE'ye sebep olurlar. DEA etyolojisi Tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri (13)

Diyete bağlı alım azlığı
Artmış demir ihtiyacı
Düşük doğum ağırlıklı bebekler
Prematürelilik
Adolesan dönemi
Hızlı büyümenin olduğu süt çocukluğu dönemi
Siyanotik konjenital kalp hastalığı
Kan kaybı
Prenatal-perinatal dönem
Fetomaternal kanama
Plasenta previa
İkizden ikize kanama
Transplasental, retroplasental, intraplasental kanama
Umbilikal kord rüptürü
Postnatal dönem
Gastrointestinal sistem
Gastrointestinal kanama
İnek sütü allerjisi
İntestinal parazitler (N. Americanus, A. Duodenale vb.)
İlaçlara bağlı gastrik kanama (Asetil salisilik asit, Steroidler, indometazin, fenilbutazon, propiyonik asit türevleri)
Anatomik lezyonlar (varis, hiatal herni, ülser, ileit, meckel divertikülü, bağırsak duplikasyonları, herediter telenjektazi, polip, hemoroidler, allerjik gastroenteropati)
Akciğerler
Pulmoner hemosiderozis
Good Pasture sendromu
Ig A eksikliğinin eşlik ettiği defektif demir mobilizasyonu
Böbrekler
Hematüri
Travmatik hemolitik anemi
Nefrotik sendrom (üriner transferrin kaybı)
Hemosiderinüri
Kronik intravasküler hemoliz (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, paroksizmal soğuk hemoglobinürisi)
Ekstrakorporal
Travma
Hemodiyaliz
Sık kan donörlüğü
Burun kanamaları
Menstrüel kanamalar
Azalmış demir absorpsiyonu
Malabsorpsiyon sendromları
Kronik diyareler
Gastrektomi sonrası
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

2.2.2. Klinik Bulgular

Demir, vücutta bütün hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. DE'de tüm sistemler etkilenmekte ve birçok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya

çıkılmaktadır. Çocuklardaki DE'nin klinik bulguları erişkinlerden bir miktar farklılık göstermekte olup daha çok anemi dışındaki bulgular ön plana çıkmaktadır (56).

DEA klinik olarak semptomatik veya asemptomatik olabilir. Sadece depoların azaldığı hafif durumlarda herhangi bir klinik bulgu yoktur. Tanı genellikle rutin laboratuvar incelemeler ile konulur (9). DEA semptomları, aneminin gelişme hızıyla ilişkilidir. Yavaş gelişen klinik durumlarda devreye giren adaptasyon mekanizmaları sayesinde hastalar çok düşük hemoglobin seviyelerini dahi çok az semptom vererek tolere edebilirler (31). Hemoglobin düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltır fakat bu düzey 7-8 g/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmayabilir. Bu değerlerin altında deri ve mukozalarda solukluk belirginleşir (30). Hastalığın erken döneminde, halsizlik, huzursuzluk ve iştahsızlık gibi spesifik olmayan belirtiler izlenir. Ağır anemide sıklıkla kalpte üfürüm, taşikardi, kardiyomegali, hepatomegali, dispne, tırnaklarda kırılma, beyaz çizgilenme, angüler stomatit, atrofik glossit, dikkat eksikliği, letarji, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, çabuk yorulma, oturma, emekleme ve yürümede gecikme, davranış bozuklukları, öğrenme güçlüğü, mental testlerde gerilik, bilişsel fonksiyonlarda gerilik görülebilir (29,31). DEA'da hücrel bağışıklık bozuklukları bildirilmiştir. Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (57). Ancak Cerrahpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, demir eksikliği olan çocukların nötrofil işlevleri açısından enfeksiyonlara eğilimli olmadıkları gösterilmiştir (58).

Santral Sinir Sistemi ve Göz Bulguları: DEA'de konjonktival solukluk, mavi sklera görülebilir (57). Demir eksikliğinde çocuklarda papil ödem, psödötümör serebri, nadiren de 6. sinir parezisi izlenmektedir. Bu fokal nörolojik değişimler genellikle tedaviyle düzelmektedir (59,60).

Sinir sistemi bulgularına baktığımızda; apati, iritabilite, konsantrasyon zayıflığı, mental skorlarda gerilik DE'ye bağlanmıştır. Bu durum muhtemelen demir içeren enzimlerdeki ve sitokromlardaki değişikliklerin sonucudur. Bebeklik döneminde hafif DE'nin daha sonraki bilişsel yetersizliklerle ilişkili olabileceği hakkında artan miktarda kanıt bulunmaktadır. Kas dayanıklılığında zayıflama da DE ile ilişkilidir (57). Dokular üzerine ayrı bir etki ile halsizlik ve kuvvet kaybı görülür (61). DE, süt çocuklarında kognitif fonksiyonları etkiler; büyüklerde ise okul

başarılarını azaltır (62). Seyrek görülüyor olsa da, DEA'nın çocuklarda serebral sinovenöz tromboza yol açtığı da kanıtlanmıştır (63).

DEA'nın kalıcı büyüme-gelişme geriliğine yol açtığına dair artan sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bazılarında uzun dönem demir tedavisi ile büyüme-gelişme geriliğinin düzeltilebildiği vurgulanmıştır (64). Katılma nöbetleri ile DEA arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir (65). Katılma nöbetlerinde çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde DE olabilir.

2.2.3. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

DEA, depo demirinin azalmasıyla başlayan, hemoglobin sentezinin azalmasına dek çeşitli parametrelerin bozulmasına ve birçok sistemi ilgilendiren klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açan bir takım aşamalardan geçer.

DE'de klinik ve laboratuvar bulguları değişik evrelerde farklılıklar gösterir:

Prelatent dönem: Demir depoları azalmış veya yoktur; serum demir düzeyi, hemoglobin ve hematokrit normaldir. Kemik iliği depo demirinde azalma veya yokluğun gösterilmesi ve serum ferritin düzeyinin düşük olması ile DE'nin bu evresi tanınır.

Latent dönem: Depo demirine ek olarak SD ve TSY'de azalmaktadır. Hemoglobin ve hematokrit düzeyleri normal sınırlar içindedir.

Belirgin DEA: Depo demiri, SD, TSY yanı sıra hemoglobin ve hematokrit düzeyleri de azalır ve anemi ortaya çıkar. Kırmızı kürelerde mikrositoz ve hipokrominin görüldüğü belirgin anemi gelişir (18).

DE olan bir çocukta bu evrelerin gelişmesinden dolayı serum demir parametrelerini değerlendirirken çok dikkatli olmak gerekir.

Serum ferritin düzeyi; vücut demir deposunun en iyi göstergesidir ve DE'de ilk azalan biyokimyasal değişkendir. Serum ferritin düzeyinin 12 ng/ml'den daha düşük olması DE'nin kuvvetli destekleyicisidir, ancak ferritin bir akut faz göstergesidir ve enfeksiyon, enflamasyonda artabileceği unutulmamalıdır.

SD; demir vücutta tüketildikçe azalır ancak değeri gün içerisinde değişiklik gösterdiğinden ve diyetten etkilendiğinden örneklerin sabah ve aç karnına alınması gerekir. Genelde 50 µg/dl'nin altı demir eksikliğini gösterir.

TDBK; serum demiri azaldıkça artar. Serum demiri gibi başka varyasyonlardan etkilenmez. TDBK düzeyi 360 µg/dl'nin üzerinde ise DE'yi, 400 µg/dl'nin üzerinde ise DEA'yı destekler.

TSY; SD'nin TDBK'ya bölünmesiyle elde edilir. DE'de bu değer %30'un altına düşer. TSY'nin %16'nın altında olması mutlak DE'yi düşündürür.

2.2.4. Ayırıcı Tanı

DEA ayırıcı tanısında; beta talasemi taşıyıcılığı, kronik hastalık anemisi, kurşun zehirlenmesi, bakır eksikliği, sideroblastik anemi gibi hipokrom mikrositer anemiler akla gelmelidir.

Beta talasemi taşıyıcılığı ülkemizde en çok akla gelmesi gereken ayırıcı tanıdır. Bu hastalarda hemoglobin elektroforezinde Hb A2 %3,5'in üzerindedir (66).

Akut/kronik inflamasyon anemisinde kırmızı küreler normositik ve normokromik olabileceği gibi mikrositik ve hipokromik de olabilir. SD ve TDBK azalmış, serum ferritin düzeyi normal veya artmıştır (67).

Kurşun zehirlenmesi ülkemizde daha az görülmektedir ve kırmızı kürelerde bazofilik noktalanma çok belirgindir. Kan kurşun seviyesinde yükselme, kırmızı küre serbest protoporfirin düzeyinde artış ve idrarda koproporfirin artışı tanı koydurur (13).

2.2.5. Tedavi

DEA tedavisinde temel prensipler; DE'ye neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması, eksikliğin yerine konması, beslenmenin düzeltilmesi ile hasta ve ailenin eğitimi olmalıdır (56).

Demir tedavisinde oral ya da parenteral demir preparatları kullanılmaktadır. Tedavide ekonomik oluşu ve yan etkilerinin az olması nedeniyle öncelikle oral tedavi

tercih edilir. Oral tedavide kullanılan demir preparatları ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz fumarat ve ferröz süksinat gibi iki değerlikli demir tuzlarıdır. En sık kullanılan ferröz sülfatın emilimi çok iyi, biyoyararlanımı yüksek fakat gastrointestinal sistemde iritasyon, konstipasyon, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi yan etkileri olabilmektedir (9,18,24,29,31,68). Ferröz demir tuzları ferrik demir tuzlarından daha iyi emilir ve daha etkindir.

Oral demir tedavisi tolere edilemediğinde, aneminin hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda, gastrointestinal emilim bozukluklarında parenteral demir tedavisi uygulanabilir (24,30,69). Parenteral demir tedavisi ile aneminin düzeltilmesi oral tedaviden hızlı değildir (30). Parenteral demir tedavisi intramusküler (IM) veya intravenöz (IV) yoldan yapılır. En çok demir dekstran tercih edilmektedir. İlacın im uygulanışından sonra ani allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

2.2.6. Önlem ve Korunma

Amerikan Pediatri Akademisi, DSÖ ve diğer bilinen pediatri örgütleri tüm dünyada en sık görülen besinsel eksiklik olan demir eksikliğinin önlenmesi için birçok öneride bulunmuştur. Bunlar arasında besinlerin demirden zenginleştirilmesi, anne sütünün yetersiz kaldığı dönemlerde demirden zenginleştirilmiş formüle besinlerin verilmesi, ilk bir yıl inek sütünün verilmemesi, 9-12. ayda bebeklerin demir eksikliği açısından taranması ve bebeklere demir profilaksisi verilmesidir (70). Yapılan çalışmaların bir kısmında demir damlasıyla profilaksinin besinlerle ya da formüle sütle takviyeyle karşılaştırıldığında faydası yetersiz bulunmuştur (42). Demir ve diğer mikrobelerin karşılanmasında en ideal yol besinin niteliğinin iyileştirilmesidir. Özellikle hayvansal besinlerin tüketiminin arttırılması sonucu başta demir olmak üzere pek çok gereksinim karşılanacaktır.

2.3. RETİNA ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

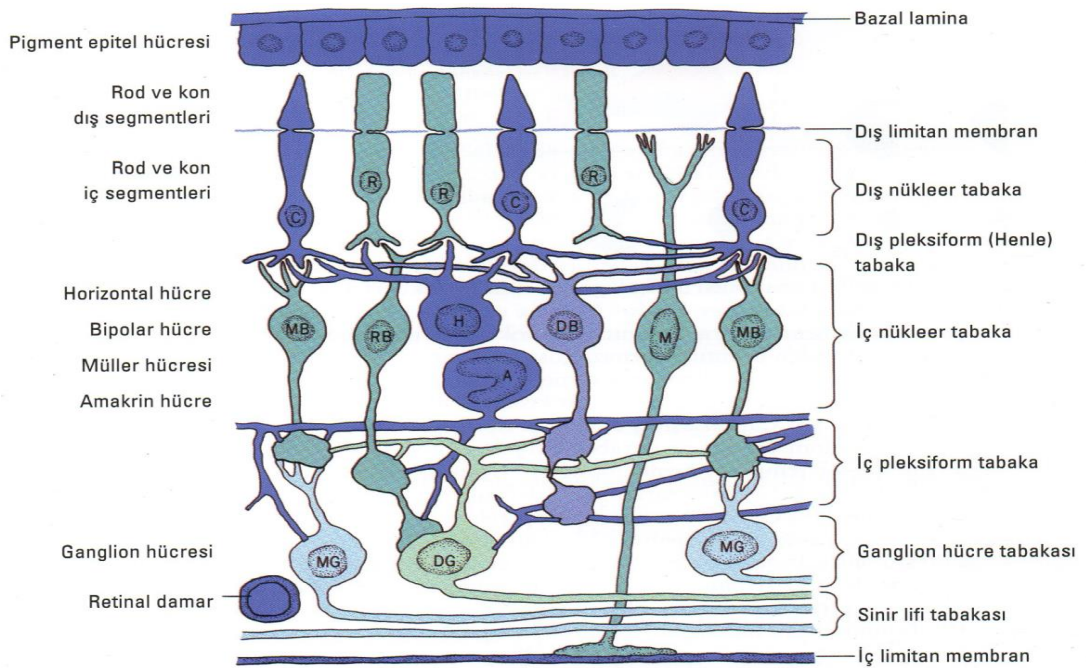
Retina gözün en iç tabakasıdır ve nöroektodermden gelişir (71). Fotoreseptör özelliği ile optik enerjiyi algılayan ve beyne optik sinir yoluyla ileten retina, optik sinirden ora serrataya kadar uzanarak vitreus boşluğunun arka kısmını çevreleyen,

yaklaşık 1206 mm² alana sahip, şeffaf bir dokudur. İç tarafta vitreus korteksi ile dış tarafta da Bruch membranı aracılığıyla koryokapilleris tabakasıyla ve koroidle komşudur.

Retina periferde ince olup arka kutuba doğru kalınlaşır. Periferde yaklaşık 0,1 mm, midperiferde 0,14 mm ve makulanın periferinde 0,23 mm kalınlıktadır. Foveanın merkezinde ince olup yaklaşık 0,1 mm'dir. Optik sinirle birleştiği yer ise en kalın bölgeyi oluşturur (71).

Retina histolojik olarak incelendiğinde 10 tabakadan oluştuğu görülür (Şekil 2.1). İçten dışa doğru bu tabakalar şu şekildedir:

1. İç limitan membran (İLM)
2. Retina sinir lifi tabakası (RSLT)
3. Ganglion hücre tabakası (GHT)
4. İç pleksiform tabaka (İPT)
5. İç nükleer tabaka (İNT)
6. Dış pleksiform tabaka (DPT)
7. Dış nükleer tabaka (DNT)
8. Dış limitan membran (DLM)
9. Fotreseptör tabaka
10. Retina pigment epiteli (RPE)



Şekil 2.1. Retinanın histolojik görüntüsü (72)

2.3.1. İç Limitan Membran

Retinanın en iç katı olan ve retinayı vitreustan ayıran İLM, retinanın ana glial hücresi olan müller hücrelerinin ayakları çıkıntıları tarafından oluşturulan, müller hücresi bazal membranıdır. İçten dışa lamina rara interna, lamina densa ve lamina rara eksterna olmak üzere 3 katmandan oluşmuştur (73). Vitreus ile temas halinde olan iç yüzünün düzgün olmasına karşılık, dış yüzü Müller hücrelerinin uçlarından ötürü pürüzlüdür (74). Optik disk dahil tüm retina yüzeyini örter. Kalınlığı değişkendir. Optik disk yüzeyi, fovea yüzeyi, damarların üzerinde ve vitreus tabanında incedir (75,76).

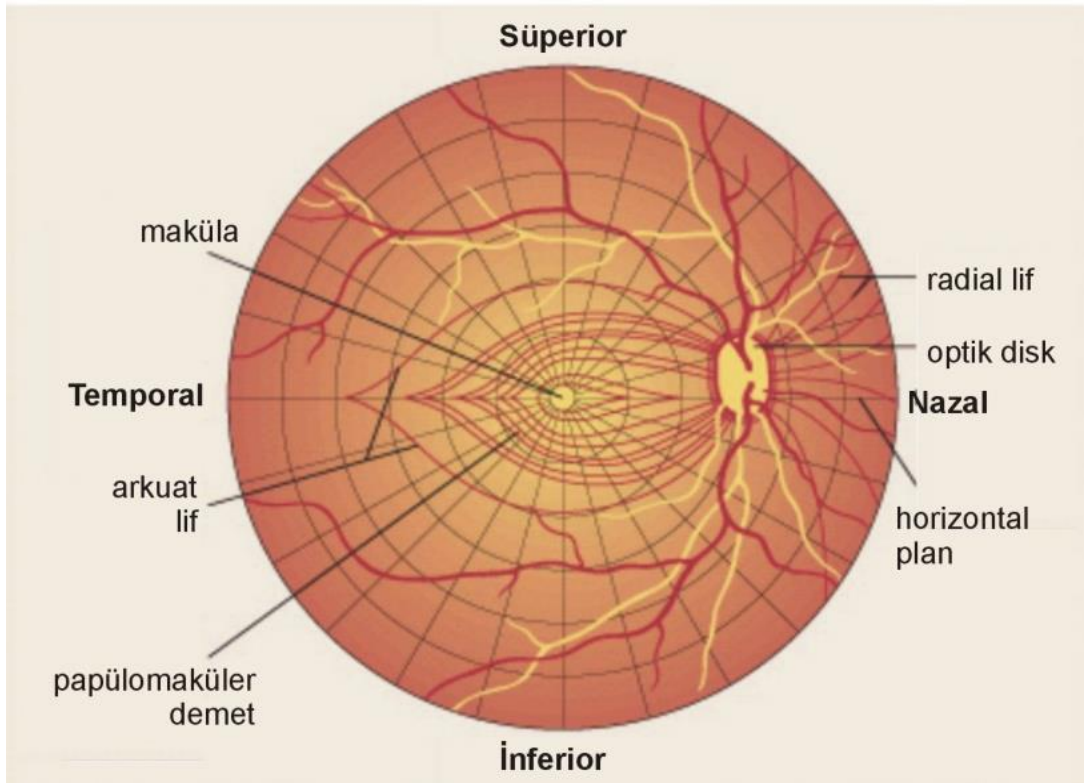
2.3.2. Retina Sinir Lifi Tabakası

İLM'nin hemen altında yaklaşık 1-1,2 milyon ganglion hücre aksonunun Müller ve astroglial hücrelerce birbirlerinden ayrılmış şekilde demetler halinde organize olmasıyla oluşmuş retinanın en yüzeysel tabakasıdır (77,78). Bu tabakada ayrıca retinanın arter, ven ve kapillerleri çevresinde kümelenmiş retina beslenmesinde rolü olan astrositler, mikrogliyal hücreler ile oligodendrositler de bulunmaktadır. Optik disk kenarında en kalın (20-30 µm) olan sinir lifi tabakası periferde doğru ilerleyerek devam eder. Ganglion hücrelerinin aksonları 0,6-2 mikron (µm) kalınlıkta olup, intraretinal seyirleri boyunca myelinsizdirler. Ancak lamina cribrosa'dan geçtikten sonra myelin kılıfla sarılırlar. Bu nedenle optik sinir lamina cribrosa'dan sonra çap olarak genişler.

RSLT'nin dağılımı bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Üst ve alt temporal yarıdan gelen sinir lifleri makula çevresinden dolaşarak ark şeklinde papillaya uzanmaktadır. Bu lifler horizontal orta hattı geçmezler ve birbirlerinden yatay bir hatla ayrılırlar. Nazaldan gelen lifler radial olarak optik diske ulaşırlar. Makuladan gelen lifler horizontal yerleşim gösterirler ve optik sinire temporal taraftan giren papillomakuler demeti oluştururlar. Disk temporalinde papillomakuler demet periferinde kalan lifler ise demet üzerinden ark yaparak diske ulaştıkları için arkuat lifler olarak bilinirler (77,79).

RSLT kalınlığı periferden optik diske doğru bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte artış göstermektedir. Normal gözlerde alt temporal arkuatta RSLT yoğunluğunun daha fazla olması nedeniyle, üst temporal arkuata göre daha iyi belli olmaktadır. Sinir liflerinin çapları parapapiller temporal bölgede daha küçük olarak izlenmektedir. Foveal bölgede ise sinir lifi tabakası bulunmamaktadır. Oftalmoskopta kırmızıdan yoksun filtre kullanıldığı zaman sinir lifi tabakası görülebilir. Yüzeysel sinir lifi tabakasının kan dolaşımı ise başlıca santral retinal arterden dallanan rekürren retinal arterioller tarafından sağlanmaktadır (78,80,81).

Retinadaki seyirlerinden sonra aksonlar 90 derece dönerek yaklaşık 1000 demet şeklinde skleral kanaldan geçerek gözü terk ederler. Periferik retinadan gelen lifler skleral rime daha yakın seyrederek optik sinir başının dış kısmını, santral retinadan gelen lifler ise optik sinirin santral kısmını oluştururlar. Sinir lifi tabakası optik sinir başına 90 derecelik dönüş yapmadan hemen önce en yüksek kalınlığa ulaşır ve perifere doğru giderek incelir (Şekil 2.2) (79).



Şekil 2.2. Retina sinir liflerinin anatomik dağılımı (79)

2.3.3. Ganglion Hücre Tabakası

GHT, tek katlı büyük multipolar ganglion hücre nükleuslarından oluşur. Sadece makulada çok katlıdır. Ganglion hücreleri dendritlerine göre iki tipe ayrılır: Monosinaptik ganglion hücreleri tek bir bipolar hücre ile, polisaptik ganglion hücreleri ise birkaç bipolar hücre ile sinaps yaparlar. Ganglion hücreleri fotoreseptörlerce oluşturulan elektrik sinyallerini beyindeki görme merkezine taşıyan hücrelerdir. Optik sinir, ganglion hücre uzantılarının bir araya gelmesinden oluşmuştur (82-87).

İnsanlarda GHT'de 1-1,6 milyon kadar ganglion hücresi olduğu tahmin edilmektedir (86,88).

X, W ve Y olmak üzere üç tip ganglion hücresi bulunmaktadır (88).

X Hücreleri: Retinadaki ganglion hücrelerinin %55'ini oluştururlar. Lateral genikulat cisimde parvoselüler tabakada sinaps yaparlar. Orta boydadırlar ve orta hızda ileti yaparlar (14 m/sn). Renkli görme ve form görme mesajlarını taşırlar.

W Hücreleri: Ganglion hücrelerinin %40'ını oluştururlar. Küçük çapta hücrelerdir ve yavaş ileti yaparlar (8 m/sn). Belli yönlerdeki hareketi fark etmeyi ve karanlıkta görmeyi sağlayan sinyaller taşırlar.

Y Hücreleri: Magnoselüler tabakada sinaps yaparlar. Büyük hücrelerdir ve hızlı ileti yaparlar (50 m/sn). Ganglion hücrelerinin %5'ini oluştururlar. Görsel uyaranlardaki hızlı değişimler, hızlı hareket ve ışık şiddetindeki değişimlere ait mesajları taşıyan hücrelerdir.

2.3.4. İç Pleksiform Tabaka

Bipolar hücrelerin aksonları, ganglion hücrelerinin dendritleri ve amakrin hücrelerinin uzantılarını içeren sinaptik bir tabakadır. Foveolada bulunmaz (74,82,83).

2.3.5. İç Nükleer Tabaka

Bipolar, amakrin ve horizontal hücrelerin çekirdekleri ile destek hücreleri olan müller hücreleri bulunmaktadır. Bu tabakada üç bölge ayırt edilir. En dış kısımda horizontal hücreler, ortada bipolar hücreler, en iç kısımda amakrin hücreler yer alır (83,85,87). Müller hücre nükleusları bu tabakanın merkezinde yerleşmişlerdir (76). Müller hücreleri retinanın destek hücreleridir. Retinanın hemen bütün kalınlığınca yer alırlar (82).

2.3.6. Dış Pleksiform Tabaka

Retinanın ilk sinaptik tabakasını oluşturur. Bu tabakada koni ve basil hücrelerinin aksonları ile bipolar hücre nöronların dendritleri arasında sinapslar vardır. İçinde amakrin ve horizontal hücrelerin uzantılarını barındırır (82,85).

2.3.7. Dış Nükleer Tabaka

Rod ve kon hücrelerinin gövde ve nükleusları bulunmaktadır (82,84).

2.3.8. Dış Limitan Membran

Gerçek bir membran olmayıp Müller hücrelerinin dış uzantıları ile rod ve konların iç segmentleri arasındaki zonula adherenslerin meydana getirdikleri bir tabakadır. Periferik retinada bu membran ora serrata pigment epiteli ile birleşir (82,84).

2.3.9. Fotoreseptör Tabaka

Fotoreseptör hücreleri gözün kırıcı ortamı tarafından yönlendirilen görüntüyü nöral sinyallere çevirerek görme olayını başlatan özelleşmiş hücrelerdir.

Retinada koniler ve basiller olmak üzere iki tip fotoreseptör hücre vardır. Bunlar RPE ile DLM arasında yer alırlar. Her bir fotoreseptörün iç ve dış olmak üzere iki segmenti vardır. Işığa duyarlı dış segment, mukopolisakkarit matriks ile sarılmış ve

RPE apikal uzantıları ile temas halindedir. Fotoreseptör hücrelerinin dış segmentleri ile RPE arasında sıkı bağlantılar ve diğer intersellüler bağlantılar yoktur. Bu iki tabakanın apozisyonundan sorumlu faktörler henüz tam anlaşılmamıştır, fakat aktif transportla ilişkili olduğu düşünülmektedir (89).

2.3.9.1. Koni Hücreleri

Koniler aydınlıkta görme, keskin görme ve ışıktaki renk ayırımından sorumlu olup tüm retinada toplam sayıları yaklaşık 6,5 milyon civarındadır. Foveada hiç basil bulunmazken koniler en yüksek konsantrasyona sahiptir. İnsan koni pigmentleri 419 nm (mavi), 531 nm (yeşil) ve 558 nm (kırmızı) olmak üzere ışık spektrumunun üç bölgesindeki fotonları maksimum olarak absorbe ederler. Koniler horizontal ve bipolar hücrelerle olduğu kadar diğer basiller ve konilerle de sinaps yaparlar.

2.3.9.2. Basil Hücreleri

Basiller alacakaranlıkta ve karanlıkta görmeden sorumludurlar. Basil hücreleri foveoladan 0,5 mm uzaklıkta ortaya çıkarlar ve 5-6 mm uzaklık, en yoğun oldukları bölgedir. Basiller konilerden daha dar ve uzun yapıdadırlar. Periferik retinada basillerin çapı 25 mikrondur. Bir basilde ortalama 6.000-10.000 disk bulunur. Retinadaki toplam basil sayısı yaklaşık 120 milyondur. Koni ve basil hücrelerinin dış segmentleri mukopolisakkarit bir örtüyle kaplıdır ve pigment epiteli ile temas halindedir (74).

2.3.10. Retina Pigment Epiteli

Düzenli bir şekilde sıralanmış tek katlı hegzagonal hücrelerden oluşan pigment epiteli tabakası, retinanın en dıştaki tabakasıdır (83). Dışta koroidin bruch membranı ile içte koni ve basil hücrelerinin uzantılarıyla bağlantılıdır (90). Komşu RPE hücreleri birbirlerine zonula okludens ve zonula adherens olarak adlandırılan bağlantı kompleksleri ile bağlanırlar ve bu kompleksler dış kan-retina bariyerini oluştururlar (89).

RPE hücreleri arasında, retinanın farklı bölgelerinde şekil ve boyut farklılıkları görülmektedir. Makula bölgesindeki pigment epitel hücreleri, periferdekilere göre daha küçük çaplı, daha yüksek ve yoğun pigmentlidirler. Bu nedenle floresein anjiyografisinde fovea, koroid floresansının maskelenmesine bağlı olarak daha karanlık görülür. RPE'de bulunan tek pigment melanin değildir. Fotoreseptör tabakanın dış segmentlerinden dökülen lipid bazlı materyallerin tam olarak lizozomal sindirime uğramamış hali olduğu düşünülen lipofuskin granülleri yaşla beraber artmaktadır. En yüksek lipofuskin konsantrasyonu makulada bulunduğundan bu maddenin RPE hücresinde artmasının makular dejenerasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (91).

Retinada ortalama her bir RPE hücresine karşılık 45 adet fotoreseptör hücresi bulunur (92). Yenidoğanda 4-6 milyon RPE hücresi vardır (89). RPE, fotoreseptörlerin fonksiyonunu idame ettirmesindeki yaşamsal dokudur. Retinal yüzeyindeki mikrovilluslar sayesinde fotoreseptör hücrelerin pigment içeren ışığa duyarlı dış segmentlerini sararlar ve atılan dış segment parçalarını fagositoz yoluyla temizlerler. RPE'nin görevleri arasında; içerdikleri melanin granülleri sayesinde ışık saçılmalarını absorbe etmek, fotoreseptör dış segmentindeki vitamin A metabolizmasına katılmak, interfotoreseptör matriks içeriğini muhafaza etmek, konların dış segmentini saran kılıflarla metabolik alışveriş ve koryokapillaristen gelecek olan maddelerin retinaya aktif transport yoluyla seçici olarak iletilmesi sayılabilir (82). RPE ayrıca apikal yüzeylerinde bulunan aktif Na-K pompası ve bazal membranındaki bikarbonat-klorid değişimi sayesinde subretinal alandaki sıvıyı koryokapillarisine doğru yönlendirmektedir. Böylece negatif basınç etkisi ile nörosensoryel retina ile RPE tabakası gevşek de olsa birbirine bağlanır. Bunun dışında retina ile RPE tabakası ora serrata ve optik disk kenarında birbirlerine sıkı bağlanmıştır (89).

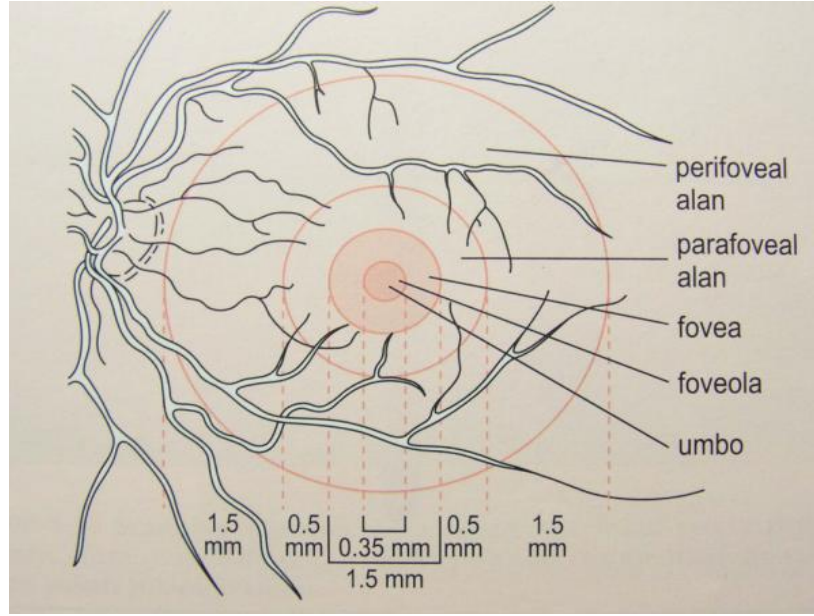
2.4. RETİNANIN TOPOGRAFİK ANATOMİSİ

Retina topografik olarak iki bölümde incelenir: Santral retina (makula) ve periferik retina.

2.4.1. Makula

Anatomistler tarafından retinanın ksantofil içeren kısımları makula lutea olarak tanımlanır. Histolojik olarak ise makula; 5-6 mm çapında, iki veya daha fazla ganglion hücre tabakasından oluşan temporal damar yayları arasında yerleşmiş alandır. (93).

Histolojik açıdan makula; foveola, fovea, parafovea ve perifovea olmak üzere 4 kısımdan oluşur (94).



Şekil 2.3. Makulanın topografik anatomisi (79)

2.4.1.1. Foveola

Foveal refleksinin ortasındaki küçük ışık reflesi foveolayı tanımlar. Foveola; 350 µm çaplı ve 150 µm kalınlığında yalnız konilerin yer aldığı fovea çukurluğudur. Avasküler fovea kapillerlerin oluşturduğu bir halka ile çevrelenir ve 250-600 µm genişliğindeki foveal avasküler zon (FAZ) oluşur. Foveola merkezine umbo adı verilmektedir.

Fovealada 1. ve 2. nöronlar kenara itildiğinden DPT'deki lifler, İNT'yi oluşturan hücrelerin uzantıları ile sinaps yapmadan önce İLM'ye paralel seyrederek. Yani bu bölgede DPT'ye ait hücresel uzantıların horizontal seyri ile Henle tabakası oluşur (93).

2.4.1.2. Fovea

Makulanın merkezinde, globun optik aksı üzerinde, optik sinirin başından 4 mm temporal ve 0,8 mm aşağıda yer alan yaklaşık 1,5 mm çapındaki bölgedir. Bu bölgede retina kalınlığı yaklaşık 0,25 mm iken fovea merkezinde retina kalınlığı azalarak yaklaşık 0,13 mm'ye düşer (24). Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve İPT yoktur. İç nükleer hücre katman sayısı fovea kenarında yarıya inmiştir (93). Foveal çukurluğun merkezindeki fotoreseptör katmanında sadece koniler bulunmaktadır. Buradaki koniler yüksek görme keskinliği için özelleşmişlerdir (95,96).

2.4.1.3. Parafovea

Foveayı çevreleyen 0,5 mm genişliğindeki bölgeye denir. Burada retina kalınlığı 0,56 mm kadardır. İç nükleer kat kalındır ve ganglion hücre yoğunluğu fazladır (93).

2.4.1.4. Perifovea

Parafoveayı çevreleyen 1,5 mm genişliğinde bir kuşaktır. Çok sayıda ganglion hücre tabakası ve 6 sıra bipolar hücre tabakası içerir (74).

2.4.2. Periferik Retina

Periferik retina, ekvatoryal bölge (yakın perifer) ve ora serrata (uzak perifer) olmak üzere iki bölgeye ayrılır.

Periferik retina temel olarak rod hücrelerinin yer aldığı retina bölgesidir.

Ora serrata, retina ile pars plananın birleşimidir. Ora serratada fotoreseptör yoktur. Limbustan yaklaşık 6-8 mm uzaklıkta bulunmaktadır.

2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ

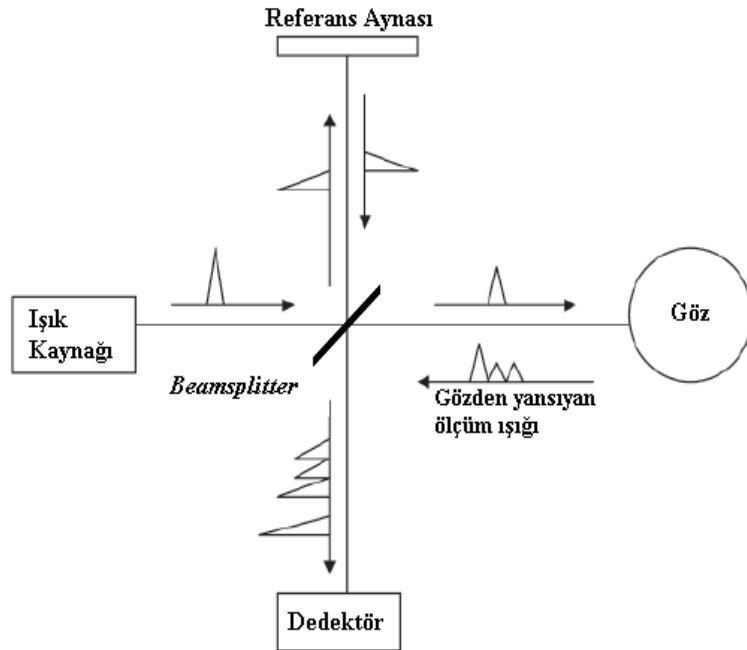
OKT, biyolojik dokularda yüksek çözünürlükte kesitler almayı sağlayan görüntüleme yöntemidir. OKT, Huang ve ark. tarafından 1991 yılında tanımlanmıştır (97). Oftalmoloji alanında ilk kullanımı ise bir biyomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan örnek OKT'nin Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından retina hastalıkları, ön segment ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (98,99). Ticari olarak kullanımı ise 1996 yılında OKT I (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) ile olmuştur (99). OKT, biyolojik doku katmanlarını yüksek çözünürlükte, mikron düzeyinde ve tomografik kesitler olarak görüntüleyen güncel bir görüntüleme ve tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen kızıl ötesi ışığın farklı dokularda oluşan, farklı yansıma gecikme zamanlarını ve şiddetini ölçerek görüntüleyen bir tekniktir. B-mod ultrasonografiye benzer bir yöntemle çalışan OKT'de B-mod ultrasonogafiden farklı olarak ses dalgası yerine 800-840 nm arasında değişen diod laser ışık kaynağı kullanılmaktadır. Standart oftalmik ultrasonun çözünürlüğünün 150 µm olduğu bilinirken, OKT'de yaklaşık 5 µm'luk kesit görüntüleri elde edilebilmektedir (100). Ayrıca ses dalgasından farklı olarak ışık hava-doku ara yüzeyini geçebilmektedir. Dolayısıyla ultrason görüntülemesinden farklı olarak OKT'de görüntülemenin mümkün olması için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir (101).

OKT'nin çalışma prensibi yansıyan ışığın görüntülenmesi esasına dayanmaktadır. Fakat standart kameralar ile elde edilen iki boyutlu görüntünün aksine OKT ile elde edilen görüntü derinlik boyutu da olan bir görüntüdür ve OKT'nin elde ettiği bu görüntünün aksiyel çözünürlüğü 5-10 µm gibi oldukça yüksek bir değere sahiptir. Bu özelliği sayesinde mikroskop altındaki görüntüye benzer şekilde kesitsel görüntüleri elde edebilmektedir. Aynı zamanda OKT, bu görüntüleri elde ederken dokuya herhangi bir zarar vermemektedir. Bu özelliklerinden dolayı, OKT invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanmaktadır (101,102).

Güncel olarak klinisyenler tarafından kullanılmakta olan OKT cihazları, kızıl ötesine yakın yüksek aydınlatmalı (superluminesan) diod lazeri ışık kaynağı olarak kullanılmaktadır. Bu lazerler kompakt yapıda, uzun ömürlü ve ekonomiktir. Fakat bu mevcut kullanılan lazerlerdeki ışık hızının yüksekliği taranacak dokudan yansıyan gecikmeyi doğrudan ölçmeyi zorlaştırmaktadır. Bundan dolayı taranacak dokudan

yansıyan gecikmeyi direkt ölçmek yerine, OKT’lerde gecikme süresi bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak ölçümler yapılmaktadır. Cihazda bahsedilen bu görüntüyü elde etmek için düşük koherensli Michelson interferometresi kullanılmaktadır. Michelson interferometresi ışık kullanarak uzaklık ve zaman ölçümünü yüksek çözünürlükte yapabilmektedir (103).

OKT’lerde çalışma prensibi olarak yukarıda bahsedilen superluminesan diod lazer kaynağından çıkan yaklaşık 800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte ve bu ışık göze girmeden önce ışık ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Beamsplitterden geçen ışın demeti aynanın yardımı ile ikiye ayrılmaktadır. İkiye ayrılan bu ışın demetinin bir yarısı tarama yapılacak göze, diğer yarısı ise dedektöre mesafesi bilinen bir referans aynasına yönlendirilmektedir. Referans aynasına yönlendirilen ışık, mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek bir dalga olarak dedektöre geri dönmekte iken, göze yönlendirilen ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak gecikme zamanıyla uyumlu ve farklı şiddette dalgalara ayrılarak geriye dönmektedir. İşte bu referans aynasından gelen ışık sinyalleri ve dokudan gelen doku katmanlarının yapısı ve sayısı ile ilişkili biçimde değişik şiddette dalgalara ayrılmış ışık sinyalleri interferometrede birleştirilmektedir (Şekil 2.4) (104).



Şekil 2.4. OKT çalışma prensibi (104)

OKT'de dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri veya renkli skala kullanılarak kesitsel görüntüler oluşturulmaktadır. Maviden siyaha kadar olan soğuk renkler optik yansımanın düşük ya da yok olduğunu gösterirken, kırmızıdan beyaza kadar olan sıcak renkler yüksek optik yansımayı göstermektedir. Görüntülerin daha iyi yorumlanması için gri skala görüntüler bilgisayar yazılımı sayesinde renklendirilmektedir (99).

2.5.1. Optik Koherens Tomografi Sistemleri

Gelişen teknoloji ile OKT çok değişim göstermiş ve günümüzde kullanılan çok yüksek çözünürlüklü ve çok daha hızlı cihazların üretimi mümkün olmuştur.

OKT sistemleri genel olarak şu şekilde sıralanabilmektedir:

- Zaman Bağımlı Standart OKT (Time Domain, TD-OKT)
 - OKT I / Sistem 2000
 - OKT II / Sistem 2010
 - OKT III / Stratus OKT
- Fourier-Domain (Çok yüksek hızlı OKT) (Spektral OKT, SD-OKT)
- Çok yüksek çözünürlüklü OKT (Deneysel)
- OKT oftalmoskop (OKT/SLO)
- Spectralis (HRA/OKT) (103)

2.5.1.1. Zaman Bağımlı Standart OKT (Time Domain OKT, TD-OKT)

Klasik olarak farklı derinlik ve optik özelliklerdeki dokulardan yansıyan ışığın uğradığı zamansal gecikme interferometre ile ölçülmektedir ve referans ayna hareketlidir. A-tarama görüntüler elde edilmekte ve ardışık A-tarama görüntüleri birleştirilerek B-tarama görüntüler oluşturulmaktadır. OKT III, OKT I ve OKT II'ye göre daha güncel ve daha hızlı olan modeldir. Çözünürlük kalitesi açısından karşılaştırılacak olursa; OKT III yaklaşık olarak 7-8 µm aksiyel çözünürlük miktarına sahipken bu değerler OKT I ve II'de 10 µm'dur. Yine OKT I ve II'ye oranla OKT

III'de yazılımı sayesinde seri analiz ve karşılaştırma yapılabilmektedir. Stratus OKT; klinik olarak yaygın kullanımda olan ve TD-OKT denilince akla gelen OKT'dir. Göz hareketlerinden ve ortam saydamlığından etkilenmesi, hasta uyumu, operatör tecrübesi ve pupil dilatasyonu gerektirebilmesi, artefaktların (göz hareketine bağlı) sık olması gibi bazı olumsuz özellikleri mevcuttur (105).

2.5.1.2. Fourier-Domain OKT (Spektral OKT, SD-OKT)

Klinisyenlerin güncel kullanımında olan ve TD-OKT'ye göre daha hızlı ve yüksek çözünürlüklü OKT sistemidir. Spektrofotometre aracılığı ile referans yoldan dönen ışıklar ve dokudan gelen ışıklar birleştirilmektedir. Elde edilen her bir A tarama giriş sinyali fourier transformasyon aracılığı ile çözülmekte ve verilerin hızla işlenmesi sağlanmaktadır. TD-OKT'ye göre 10 kat daha duyarlıdır. Tarama yapılan dokulara penetrasyonu ve hızı TD-OKT'ye göre daha iyidir. TD-OKT'de ardışık olarak ölçülen optik ekolar SD-OKT'de eş zamanlı ölçülmektedir. TD-OKT'ye göre aksiyel ve transvers taramalardaki çözünürlük ve piksel değerleri çok daha yüksektir. Bu cihaz ile üç boyutlu hacim analizi mümkün hale gelmiştir. SD-OKT'ler ölçüm esnasında baş ve çene pozisyonlarından etkilenebilmektedir (100,102,106,107).



Şekil 2.5. Kliniğimizde kullanılan SD-OKT (Cirrus HD-OKT)

2.5.1.3. Çok Yüksek Çözünürlüklü OKT Sistemleri

Işık kaynağı olarak geniş bant lazerin kullanıldığı OKT sistemidir. Drexler ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Kullanılan ışık kaynağı sayesinde çok yüksek görüntü çözünürlüğüne ulaşılmıştır. Bu yüksek çözünürlük değerleri sayesinde retina içi tabakalar, fotoreseptörler, RPE ve koroid çok daha ayrıntılı olarak görüntülenebilmektedir. Fakat kullanılan yüksek lazer ışık kaynağının maliyeti ve ebat olarak büyüklüğü nedeniyle şu an için sadece laboratuvar koşullarında araştırma amaçlı kullanılmaktadır (108,109).

2.5.1.4. OKT Oftalmoskop (OKT/SLO)

Bu sistemde yüksek çözünürlüklü OKT görüntüleri ile yüzey tarayıcı özelliği olan SLO birleştirilmiştir. Işık kaynağı olarak bant genişliği 20 nm olan diod lazer kullanılmaktadır. Kombine edilen iki cihazın görüntülerinin eş zamanlı ve piksel uyumluluğu içerisinde oluşu sayesinde tarama yapılan bölge hakkında daha iyi anatomik tanımlama yapılabilmektedir. Bu cihaz sayesinde OKT ile iç detayları taranan dokunun SLO ile de yüzey detayları değerlendirilebilmektedir (102).

2.5.1.5. Spectralis (HRA/OKT)

Spektral OKT ile FFA tek bir cihazda birleştirilmiştir. Sistemde eş zamanlı olarak kesit tarama ve referans tarama imkanı sunan dual lazer tarayıcı sistem mevcuttur. Kesitsel tarama ile elde edilen görüntüde belirlenen referans noktalarından; FFA, ICG, infrared görüntü, fundus otofloresans veya red-free görüntüler oluşturulabilmektedir. Saniyede 40.000 A-tarama yapan SD-OKT sisteme entegredir. Transvers kesitlerde çözünürlük düzeyi 14 µm iken aksiyel kesitlerde bu değer 7 µm'dur. Referans tarama ile elde edilen beş farklı görüntüleme modu sayesinde, farklı dalga boyları ile farklı anatomik özelliklerin belirlenmesi mümkün olmaktadır (110).

2.5.2. Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi

RSLT ya da optik sinir içindeki akson miktarını doğrudan sayabilen bir teknik henüz mevcut değildir. Çünkü aksonların in vivo sayılabilmesi olanaksızdır. Bu nedenle indirekt yöntemlerden yararlanılmaktadır (79).

Canlılarda optik sinirin değerlendirilmesi 1851 yılında Von Helmholtz'un oftalmoskopu bulması ile başlayan bir süreçtir. Birçok klinik ve histopatolojik çalışma, optik sinir başında yapısal değişikliklerin glokomatöz görme alanı kayıplarından önce ortaya çıktığını göstermektedir (111).

RSLT kaybı glokomatöz değişikliğin bir belirteci olarak kullanılabilirle beraber erken hastalık tanısı için en duyarlı yöntemlerden biri olarak da değerlendirilebilir. Bu sayede hücre ölümü olmadan önce, akson fonksiyon bozukluğunun saptanması mümkün olabilmektedir (100). RSLT'nin değerlendirilmesinde optik disk çevresinden silindirik şeklindeki doku kesitlerinin alınması yararlı bir yöntem olabilmektedir (112). OKT'de RSLT kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzleme ihtiyacı olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir.

Ölçümler RSLT'nin optik disk çevresindeki konumuna göre bir kalınlık haritası olarak; 12 saat kadranı, 4 kadran ve ortalama RSLT kalınlığını verecek şekilde bir grafik halinde gösterilmektedir (104). Mevcut OKT çıktılarında, RSLT topografisi çift hörgüç şeklinde görülmektedir. Superior ve inferior kutupta hörgücün pikleri vardır. Ölçümlerin güvenilir olması için SD-OKT'lerde dahi 3,4 mm çaplı dairenin, kullanıcı tarafından optik sinir başı etrafında tüm kadrana eşit mesafede olacak şekilde oturtulması önemlidir. Normal kişilerde her iki göz de benzer RSLT özelliklerine sahiptir, bu nedenle her iki gözün RSLT imajını karşılaştırmak patolojilerin saptanması bakımından önemlidir (100,104).

Kliniğimizde kullanılan optik koherens tomografi cihazı Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Ophthalmic System Inc, Model 400, Dublin, USA, Software 6.0)'dir. Cirrus HD-OKT; 27.000 A-tarama yapmakta olup aksiyel çözünürlüğü ise 5 µm'dur. RSLT kalınlıkları kadran veya saat dilimi olarak ayrıca belirtilmektedir. Hastalara ait veriler cihaz yazılımındaki normatif verilerle karşılaştırılarak renklerle kodlanmış tablolarda

gösterilmektedir (113). RSLT incelemesinde klasik olarak 3,46 mm çapında tarama halkası kullanılmaktadır (100,114). Ronald ve ark. yaptıkları bir çalışmada yaşla birlikte RSLT'nin incelendiğini ve RSLT kalınlığının yıllık %0,27 azaldığını göstermişlerdir (115).

2.5.3. Optik Koherens Tomografi ile Ganglion Hücre Analizi

Makuler kalınlık haritaları elde etmek için OKT ile çoklu taramalar yapılabilmektedir. OKT ile yapılan; makuler küp 200x200 ya da makuler küp 512x128 tarama protokolü sonucu elde edilen makuler kalınlık haritaları ile ganglion hücre tabakasının tek başına segmentasyonu oldukça zordur. Cirrus HD-OKT ile cihazın program yazılımı sayesinde otomatik olarak hesaplanan GHT ile İPT kalınlıkları toplamından oluşan GHA yapılabilmektedir. Elde edilen veriler otomatik olarak segmentasyon yapılarak renkli skala şeklinde gösterilmektedir (113).

Glokom başta olmak üzere ganglion hücre hasarının görüldüğü birçok hastalıkta GHT+İPT kalınlık ölçümü etkilenebilmektedir. Glokomlu hastalarda yapılan çalışmalarda, RSLT ve GHT kalınlıklarında anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul onayı alınmasını takiben Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Ocak 2015 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında DE tanısı konulmuş, yaşları 6 ile 18 arasında değişen 49 çocuğun 49 gözü ile; sistemik açıdan tamamen normal olup oftalmolojik muayenesinde refraksiyon kusuru dışında herhangi bir patolojisi bulunmayan 47 sağlıklı çocuğun 47 gözü prospektif olarak incelendi. Tüm çocuklara Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçümü, dijital göz içi basıncı ölçümü ve biyomikroskopik ön segment ve fundus muayenesi yapıldıktan sonra %1'lik siklopentolat göz damlası 5 dakika arayla 3 kez damlatılıp, 30-45 dakikalık bekleme süresinden sonra otorefraktometre (Topcon KR 8800 Otokerato-refraktometre, Tokyo, Japonya) ile sikloplejik refraksiyon ölçümünü içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı.

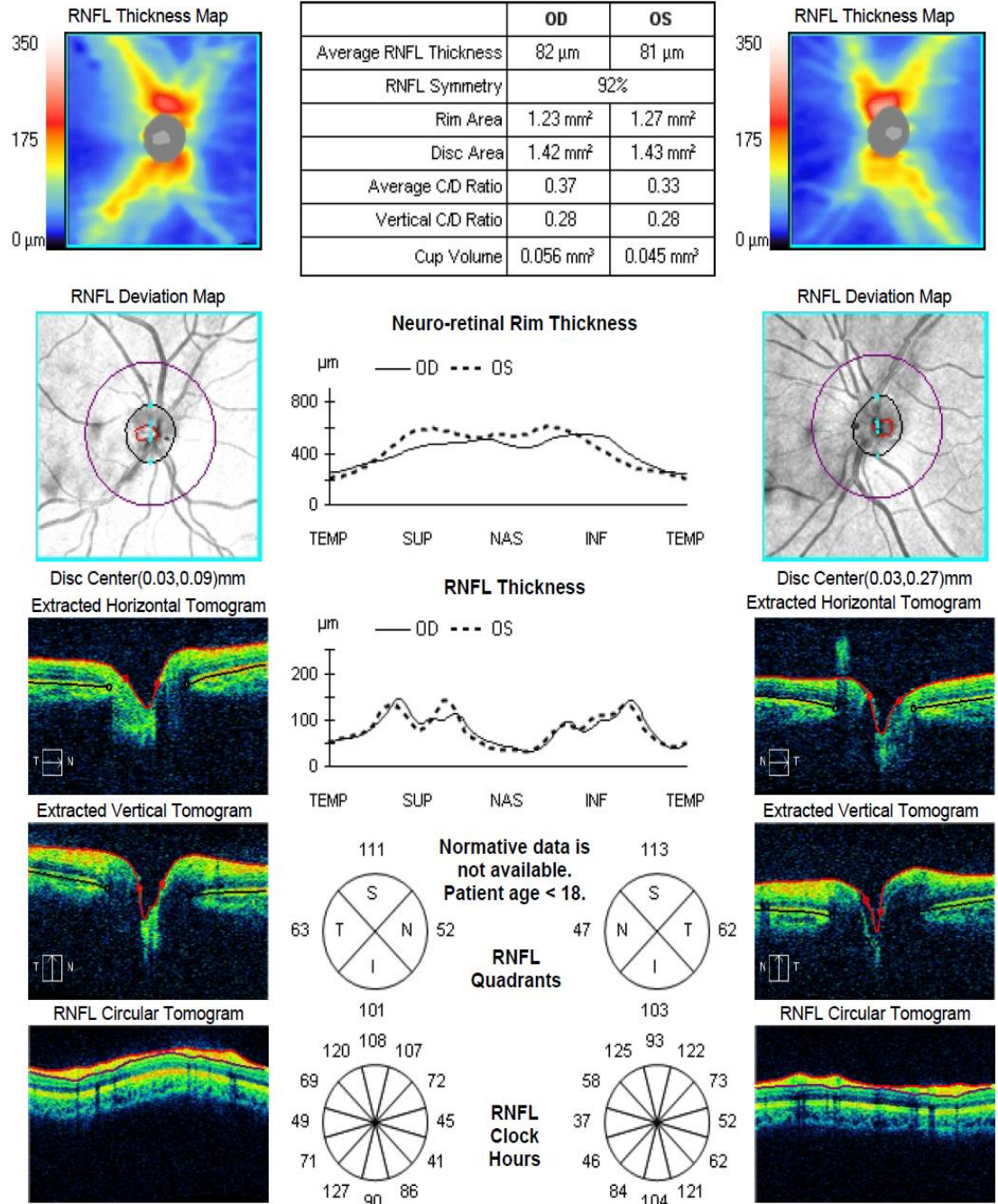
Sistemik açıdan bilinen bir hastalığı olan ve sürekli ilaç kullanan, herhangi bir nedenle en iyi düzeltilmiş görme keskinliği tam olmayan olgular, oküler hastalığı olanlar, oküler travma öyküsü bulunanlar, oküler cerrahi geçiren, sferik veya silindirik kırma kusuru ± 2 D'den büyük olan, fundus muayenesinde retina veya optik sinire ait patoloji saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların ebeveynlerinden alınmış aydınlatılmış onam formunun ardından OKT değerlendirmesi tek göz hekimi tarafından Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Ophthalmic System Inc, Model 400, Dublin, USA, Software 6.0) ile gerçekleştirildi. Tüm çocuklarda RSLT kalınlık ölçümü ve GHA yapıldı. Ölçümlerde sinyal kalite oranı altı ve üzeri olan görüntüler değerlendirmeye alındı.

RSLT incelemesi optik disk küp 200x200 tarama protokolü ile hasta fiksasyonu sağlandıktan sonra yapıldı. Cihaz yazılımı sayesinde 3,46 mm çaplı daireyi optik diskin merkezini esas alarak RSLT ölçümünü yapmaktaydı. Ancak bazı gözlerde istenilen merkezlenme yapılamaması nedeniyle kullanıcı tarafından manuel olarak da merkezleme yapıldı. Ölçümler cihaz yazılımı sayesinde RSLT'nin optik disk çevresindeki konumuna göre bir kalınlık haritası olarak; 12 saat kadranı, 4 kadran ve ortalama RSLT kalınlığını verecek şekilde bir grafik halinde gösterilmekteydi. Bütün

gözler için ortalama RSLT kalınlıkları ve 4 kadrana (superior, inferior, nazal ve temporal) ait sinir lifi tabakası kalınlıkları mikron olarak kaydedildi (Şekil 3.1).

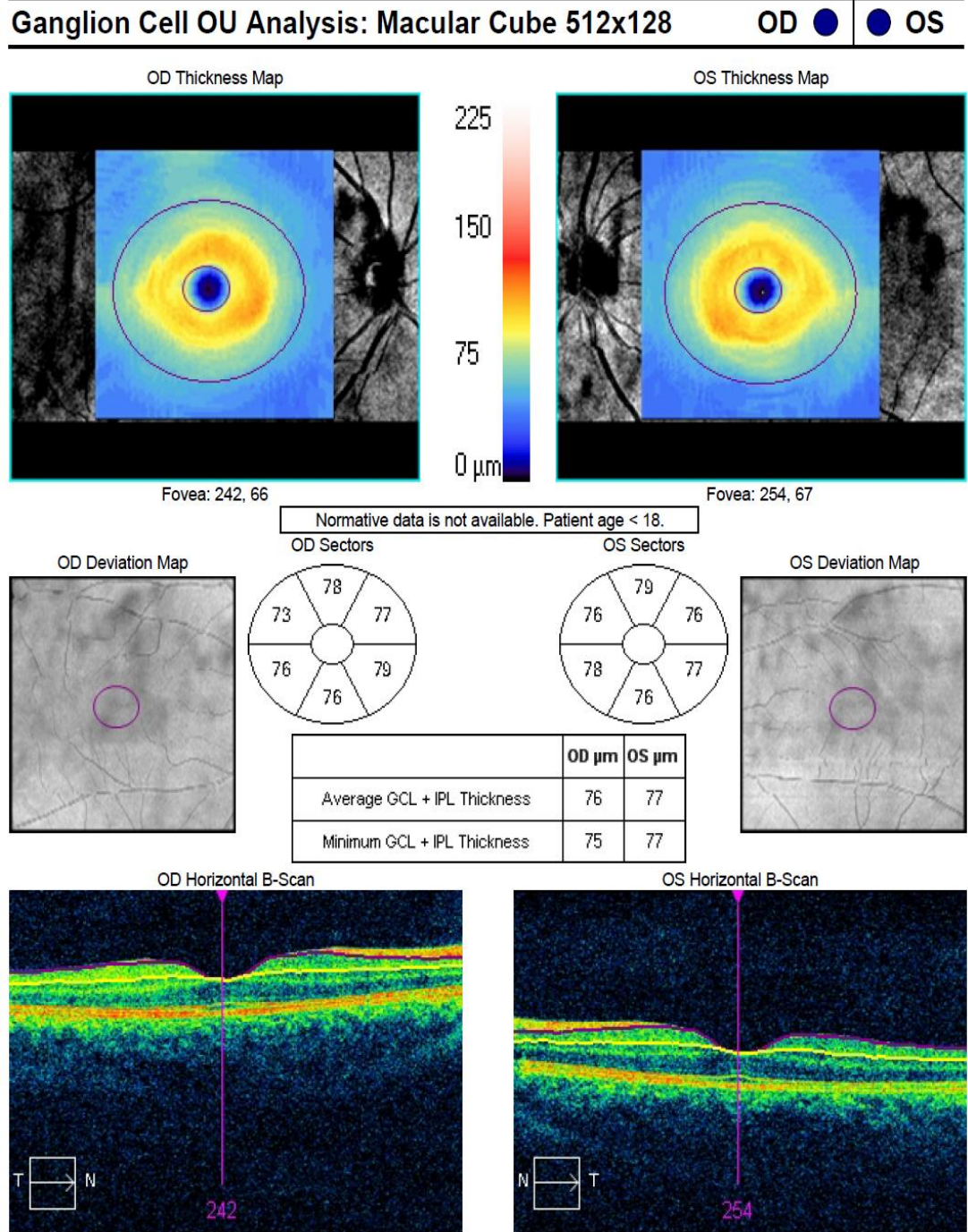
ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200 OD ● ● OS



Şekil 3.1. OKT ile RSLT Analizi

GHA ise katılımcının fiksasyonu sağlandıktan sonra OKT ile makuler küp 512x128 tarama protokolü ile yapıldı. Cihazın 6.0 yazılım versiyonu kullanılarak elde

edilen veriler işlendi ve GHT ile İPT kalınlıkları toplamından oluşan GHA elde edildi. GHT+İPT değerleri ortalama, minimum ve temporalsuperior, superior, nazalsuperior, nazalinferior, inferior, temporalinferior olmak üzere 6 segmentte mikron (μm) olarak kaydedildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. OKT ile Ganglion Hücre Analizi

Hem time-domain hem de spektral-domain OKT cihazlarında, makula veya optik sinir ile ilgili analiz yapılırken; elde edilen veriler üretici tarafından önceden cihaz yazılımına eklenen ve farklı yaş, cinsiyet ve ırka ait olan normatif veriler ile karşılaştırılır (113,117). Cirrus HD-OKT'nin mevcut normatif veri tabanı, yaşları 19 ile 84 arası değişen 282 normal bireyden elde edilmiştir (113). Bu normatif veriler 18 yaş ve üzerindeki bireyleri içerdiğinden; 18 yaş altındaki bireylerin normal verilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. RSLT ve optik sinire ait normatif değerlerin ırklar arasında da farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (118-122).

Bu nedenle biz çalışmamızda öncelikle bu yaş grubundaki 47 sağlıklı çocukta OKT ile RSLT ve GHT+İPT kalınlıklarının normal değerlerini tespit ettik. Çalışmamızda tespit ettiğimiz normal RSLT ve GHT+İPT kalınlık değerlerini DE mevcut olan 49 çocuk hastanın OKT ile ölçtüğümüz RSLT ve GHT+İPT kalınlık değerleriyle karşılaştırdık.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 18.0 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi.

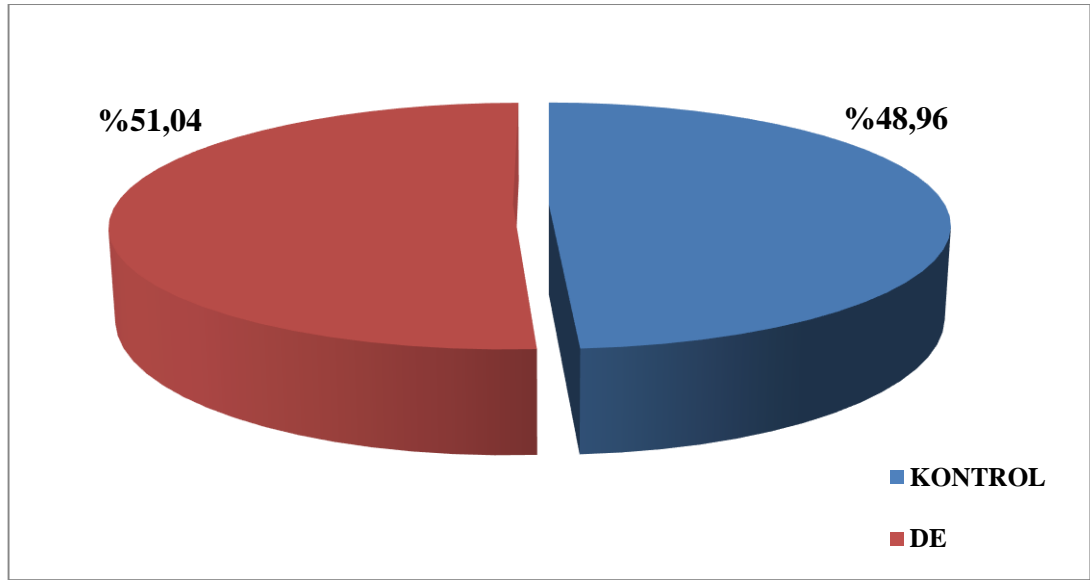
Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol altında tutabilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza prospektif olarak değerlendirilen, DE tanısı konulmuş 49 çocuğun 49 gözü ile 47 sağlıklı çocuğun 47 gözü dahil edilmiştir.

Çalışma kapsamında yer alan katılımcıların dağılımına baktığımızda; katılımcıların %51,04'ü DE, %48,96'sı kontrol grubunu oluşturmaktaydı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. DE ve kontrol gruplarındaki çocukların dağılımı (%)

DE grubundaki hastaların 27'si (%55,1) kız, 22'si (%44,9) erkek, kontrol grubundaki hastaların 23'ü (%48,9) kız, 24'ü (%51,1) erkek olup gruplar arasında erkek ve kızların dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,545$).

DE grubundaki hastaların yaş ortalaması $10,6\pm 4,2$ yıl, kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $11,7\pm 3,8$ yıl olup kontrol grubu ile DE grubu arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,208$).

Kontrol grubu ile DE grubu arasında medyan refraksiyon düzeyleri istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,548$).

Gruplar arasında medyan göz içi basınçları açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,407$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kontrol ve DE gruplarındaki olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Kontrol grubu (n=47)	DE grubu (n=49)	p-değeri
Yaş	11,7±3,8	10,6±4,2	0,208†
Cinsiyet			0,545‡
<i>Erkek</i>	24 (%51,1)	22 (%44,9)	
<i>Kız</i>	23 (%48,9)	27 (%55,1)	
Refraksiyon (D)	-1 (-2 - 2)	-1 (-2 - 2)	0,548¶
Göz içi basıncı (mmHg)	17 (12-20)	16 (12-20)	0,407¶

† Student's t testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi, ¶ Mann Whitney U testi.

DE grubundaki hastaların ortalama serum hemoglobin değeri 12,5±0,7 g/dl, kontrol grubundaki hastaların ortalama serum hemoglobin değeri 14,6±0,9 g/dl olup, DE grubunun ortalama serum hemoglobin değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

DE grubundaki hastaların medyan serum demir düzeyi 35 µg/dl, kontrol grubundaki hastaların medyan serum demir düzeyi 86,5 µg/dl olup DE grubunun medyan serum demir düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

DE grubundaki hastaların ortalama serum ferritin değeri 10,8±6,5 ng/ml, kontrol grubundaki hastaların ortalama serum ferritin değeri 36,8±13,4 ng/ml olup DE grubunun ortalama serum ferritin değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

Ortalama TDBK, DE grubundaki hastalarda 350,8±66,2 µg/dl, kontrol grubundaki hastalarda 275,7±44,7 µg/dl olup DE grubunun ortalama TDBK değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

DE grubundaki hastaların medyan transferrin satürasyonu %11,1, kontrol grubundaki hastaların medyan transferrin satürasyonu %34,6 olup DE grubunun medyan transferrin satürasyon yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

Tablo 4.2. Kontrol ve DE gruplarındaki olguların laboratuvar ölçümleri

Değişkenler	Kontrol grubu (n=47)	DE grubu (n=49)	p-değeri
Hemoglobin (g/dl)	14,6±0,9	12,5±0,7	<0,001†
Demir (µg/dl)	86,5 (66-146)	35 (10-63)	<0,001‡
Ferritin (ng/ml)	36,8±13,4	10,8±6,5	<0,001†
TDBK (µg/dl)	275,7±44,7	350,8±66,2	<0,001†
TSY (%)	34,6 (21,9-45,0)	11,1 (2,0-24,0)	<0,001‡

† Student's t testi, ‡ Mann Whitney U testi.

Gruplar arasında ortalama RSLT (RSLT-ort) kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE grubunda 86,0 µm, kontrol grubunda 103,0 µm olup DE grubunun ortalama RSLT kalınlığının medyan düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

Gruplar arasında üst kadran RSLT kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE grubunda 112,0 µm, kontrol grubunda 133,0 µm olup DE grubunun üst kadran RSLT kalınlıklarının medyan değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

Gruplar arasında alt kadran RSLT kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE grubunda 113,0 µm, kontrol grubunda 136,0 µm olup DE grubunun alt kadran RSLT kalınlıklarının medyan değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

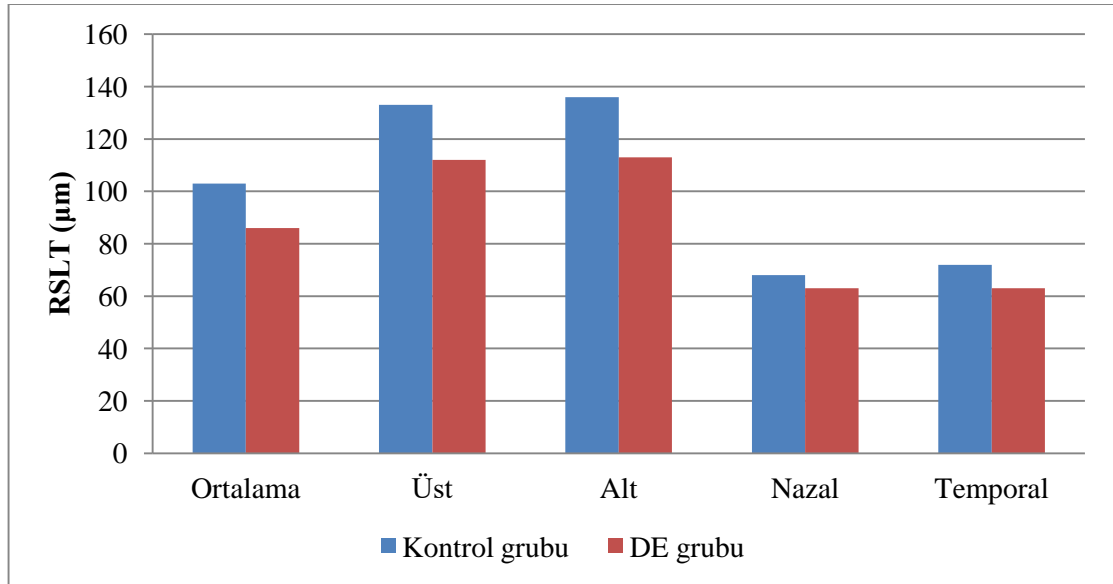
Gruplar arasında nazal kadran RSLT kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE grubunda 63,0 µm, kontrol grubunda 68,0 µm olup DE grubunun nazal kadran RSLT kalınlıklarının medyan değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

Gruplar arasında temporal kadran RSLT kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE grubunda 63,0 µm, kontrol grubunda 72,0 µm olup DE grubunun temporal kadran RSLT kalınlıklarının medyan değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001).

Tablo 4.3. Kontrol ve DE gruplarındaki olguların ortalama ve 4 kadrındaki RSLT kalınlık ölçümleri

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	P-değeri†
Ortalama						
<i>Kontrol grubu</i>	103,6	6,7	103,0	92,0	120,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	86,4	3,2	86,0	82,0	98,0	
Üst						
<i>Kontrol grubu</i>	133,9	11,0	133,0	112,0	156,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	110,8	6,4	112,0	91,0	120,0	
Alt						
<i>Kontrol grubu</i>	135,5	16,5	136,0	110,0	169,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	111,4	6,3	113,0	95,0	122,0	
Nazal						
<i>Kontrol grubu</i>	72,1	12,8	68,0	55,0	104,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	62,8	5,9	63,0	52,0	79,0	
Temporal						
<i>Kontrol grubu</i>	74,0	11,6	72,0	55,0	92,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	62,8	6,6	63,0	47,0	75,0	

† Mann Whitney U testi.



Şekil 4.2 Kontrol ve DE gruplarındaki olguların RSLT kalınlık ölçümleri (µm)

Gruplar arasında ortalama GHT+İPT (GHT+İPT-ort) kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE ve kontrol grubunun medyan GHT+İPT-ort kalınlık düzeyleri sırasıyla 77,0 µm ve 91,0 µm olup DE grubunun medyan GHT+İPT-ort düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Gruplar arasında GHT+İPT kalınlığı minimum (GHT+İPT-min) medyan değerleri karşılaştırıldığında DE ve kontrol grubunun medyan GHT+İPT-min düzeyleri sırasıyla 75,0 µm ve 88,0 µm olup DE grubunun medyan GHT+İPT-min kalınlık düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Gruplar arasında GHT+İPT-TemporalSuperior segment (GHT+İPT-TS) kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE ve kontrol grubunun medyan GHT+İPT-TS düzeyleri sırasıyla 75,0 µm ve 90,0 µm olup DE grubunun medyan GHT+İPT-TS kalınlık düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Gruplar arasında GHT+İPT-Temporalİnferior segment (GHT+İPT-Tİ) kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE ve kontrol grubunun medyan GHT+İPT-Tİ düzeyleri sırasıyla 77,0 µm ve 93,0 µm olup DE grubunun medyan GHT+İPT-Tİ kalınlık düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Gruplar arasında GHT+İPT-NazalSuperior segment (GHT+İPT-NS) kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE ve kontrol grubunun medyan GHT+İPT-NS düzeyleri sırasıyla 78,0 µm ve 92,0 µm olup DE grubunun medyan GHT+İPT-NS kalınlık düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Gruplar arasında GHT+İPT-Nazalİnferior segment (GHT+İPT-Nİ) kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE ve kontrol grubunun medyan GHT+İPT-Nİ düzeyleri sırasıyla 78,0 µm ve 91,0 µm olup DE grubunun medyan GHT+İPT-Nİ kalınlık düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

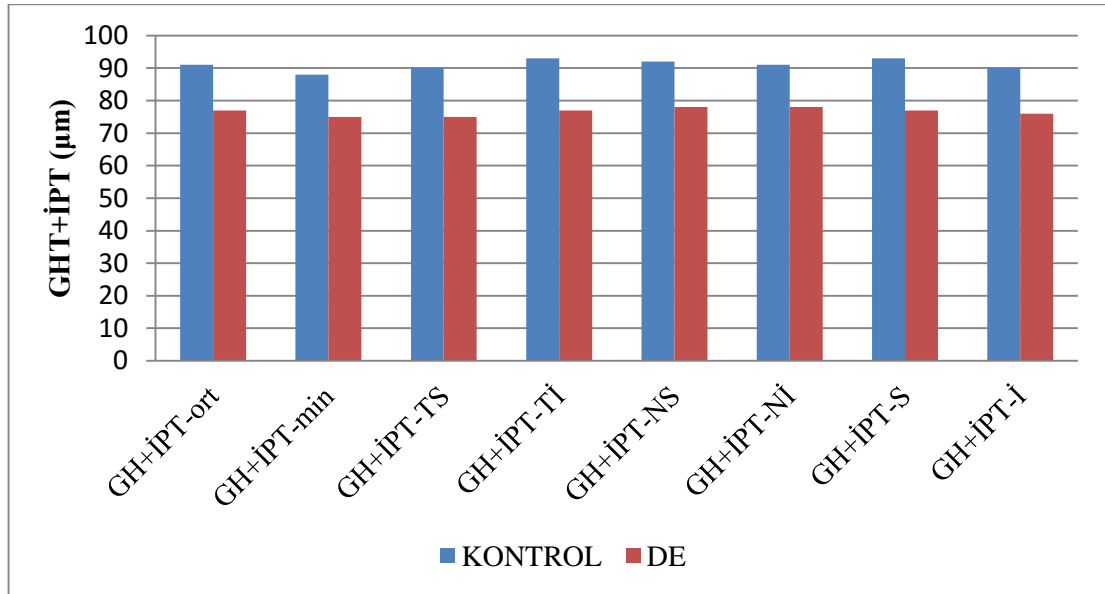
Gruplar arasında GHT+İPT-Superior segment (GHT+İPT-S) kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE ve kontrol grubunun medyan GHT+İPT-S düzeyleri sırasıyla 77,0 µm ve 93,0 µm olup DE grubunun medyan GHT+İPT-S kalınlık düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Gruplar arasında GHT+İPT-İnferior segment (GHT+İPT-İ) kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE ve kontrol grubunun medyan GHT+İPT-İ düzeyleri sırasıyla 76,0 µm ve 90,0 µm olup DE grubunun medyan GHT+İPT-İ kalınlık düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Tablo 4.4. Kontrol ve DE gruplarındaki olguların GHT+İPT ölçümleri

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum	p- değeri†
GH+İPT-ort						
<i>Kontrol grubu</i>	91,7	2,2	91,0	89,0	96,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	77,0	2,0	77,0	73,0	80,0	
GH+İPT-min						
<i>Kontrol grubu</i>	89,0	2,5	88,0	84,0	94,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	75,3	2,1	75,0	69,0	78,0	
GH+İPT-TS						
<i>Kontrol grubu</i>	90,4	3,1	90,0	85,0	99,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	75,2	2,8	75,0	70,0	80,0	
GH+İPT-Tİ						
<i>Kontrol grubu</i>	92,0	2,8	93,0	87,0	98,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	76,1	3,0	77,0	68,0	83,0	
GH+İPT-NS						
<i>Kontrol grubu</i>	92,5	2,9	92,0	87,0	98,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	77,9	1,9	78,0	74,0	82,0	
GH+İPT -Nİ						
<i>Kontrol grubu</i>	91,7	2,6	91,0	88,0	97,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	77,4	2,7	78,0	72,0	82,0	
GH+İPT-S						
<i>Kontrol grubu</i>	92,5	2,9	93,0	86,0	97,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	77,5	2,7	77,0	74,0	84,0	
GH+İPT-İ						
<i>Kontrol grubu</i>	89,9	3,3	90,0	84,0	96,0	<0,001
<i>DE grubu</i>	76,5	2,7	76,0	72,0	82,0	

† Mann Whitney U testi.



Şekil 4.3. Kontrol ve DE gruplarındaki olguların GHT+İPT kalınlık ölçümleri (µm)

Kontrol grubu içerisinde serum hemoglobin düzeyleri ile RSLT kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,025$).

Kontrol grubu içerisinde serum demir düzeyi ile RSLT-ort arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0,328$ ve $p=0,024$). Serum demir düzeyi ile diğer RSLT ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,025$).

Kontrol grubu içerisinde serum ferritin düzeyi ile RSLT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,025$).

Tablo 4.5. Kontrol grubu içerisinde serum hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleriyle RSLT kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Hemoglobin		Demir		Ferritin	
	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i> †
Ortalama	-0,103	0,492	-0,328	0,024	-0,171	0,251
Üst	-0,135	0,366	-0,274	0,062	-0,221	0,136
Alt	-0,127	0,395	-0,274	0,062	-0,093	0,536
Nazal	0,027	0,858	-0,138	0,354	0,069	0,643
Temporal	0,036	0,811	0,016	0,917	-0,018	0,906

† Spearman'ın korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

DE grubu içerisinde serum hemoglobin düzeyleri ile RSLT-ort arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,482$ ve $p<0,001$). Serum hemoglobin düzeyleri ile diğer RSLT ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,025$).

DE grubu içerisinde serum demir düzeyleri ile RSLT-ort arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,340$ ve $p=0,017$). Serum demir düzeyi ile RSLT üst kadran arasında da istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,337$ ve $p=0,018$). Serum demir düzeyleri ile diğer RSLT ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,025$).

DE grubu içerisinde serum ferritin düzeyleri ile RSLT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,025$).

Tablo 4.6. DE grubu içerisinde serum hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleriyle RSLT kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Hemoglobin		Demir		Ferritin	
	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri †</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri †</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri †</i>
Ortalama	0,482	<0,001	0,340	0,017	-0,030	0,836
Üst	0,273	0,057	0,337	0,018	-0,064	0,662
Alt	0,218	0,132	0,250	0,083	0,017	0,905
Nazal	0,169	0,245	0,006	0,965	-0,188	0,196
Temporal	-0,083	0,572	-0,048	0,744	-0,010	0,948

† Spearman'ın korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubu içerisinde serum hemoglobin düzeyleri ile GHT+İPT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,025$).

Kontrol grubu içerisinde serum demir düzeyleri ile GHT+İPT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,025$).

Kontrol grubu içerisinde serum ferritin düzeyleri ile GHT+İPT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p > 0,025$).

Tablo 4.7. Kontrol grubu içerisinde serum hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleriyle GHT+İPT kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Hemoglobin		Demir		Ferritin	
	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri †</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri †</i>	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri †</i>
GH+İPT-ort	-0,143	0,338	0,055	0,711	-0,215	0,147
GH+İPT-min	0,054	0,718	0,115	0,443	-0,123	0,408
GH+İPT-TS	-0,191	0,198	0,031	0,836	-0,021	0,891
GH+İPT-Ti	-0,187	0,207	0,108	0,469	-0,033	0,826
GH+İPT-NS	0,009	0,950	0,069	0,647	-0,176	0,238
GH+İPT -Ni	-0,183	0,218	-0,010	0,949	0,005	0,971
GH+İPT-S	-0,147	0,325	0,112	0,452	-0,136	0,362
GH+İPT-İ	-0,052	0,729	0,158	0,288	0,021	0,886

† Spearman'ın korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

DE grubu içerisinde serum hemoglobin düzeyi ile GHT+İPT-ort arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,696$ ve $p<0,001$). Serum hemoglobin düzeyi ile GHT+İPT-min arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,621$ ve $p<0,001$). Serum hemoglobin düzeyi ile GHT+İPT-TS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,600$ ve $p<0,001$). Serum hemoglobin düzeyi ile GHT+İPT-Tİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,488$ ve $p<0,001$). Serum hemoglobin düzeyi ile GHT+İPT-NS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,598$ ve $p<0,001$). Serum hemoglobin düzeyi ile GHT+İPT-Nİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,503$ ve $p<0,001$). Serum hemoglobin düzeyi ile GHT+İPT-S arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,501$ ve $p<0,001$). Serum hemoglobin düzeyi ile GHT+İPT-İ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($r=0,264$ ve $p=0,067$).

DE grubu içerisinde serum demir düzeyi ile GHT+İPT-ort arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,499$ ve $p<0,001$). Serum demir düzeyi ile GHT+İPT-min arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,473$ ve $p<0,001$). Serum demir düzeyi ile GHT+İPT-TS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,552$ ve $p<0,001$). Serum demir düzeyi ile GHT+İPT-Tİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,346$ ve $p=0,015$). Serum demir düzeyi ile GHT+İPT-NS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,607$ ve $p<0,001$). Serum demir düzeyi ile GHT+İPT-Nİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,418$ ve $p=0,003$). Serum demir düzeyi ile GHT+İPT-S arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi ($r=0,360$ ve $p=0,011$). Serum demir düzeyi ile GHT+İPT-İ arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($r=0,282$ ve $p=0,049$).

Çalışmamızda DE grubu içerisinde serum ferritin düzeyleri ile GHT+İPT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,025$).

Tablo 4.8. DE grubu içerisinde serum hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleriyle GHT+İPT kalınlık ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Hemoglobin		Demir		Ferritin	
	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i> †	<i>r-değeri</i>	<i>p-değeri</i> †
GH+İPT-ort	0,696	<0,001	0,499	<0,001	0,128	0,380
GH+İPT-min	0,621	<0,001	0,473	<0,001	0,077	0,597
GH+İPT-TS	0,600	<0,001	0,552	<0,001	0,104	0,476
GH+İPT-Tİ	0,488	<0,001	0,346	0,015	0,103	0,483
GH+İPT-NS	0,598	<0,001	0,607	<0,001	0,129	0,378
GH+İPT -Nİ	0,503	<0,001	0,418	0,003	0,231	0,110
GH+İPT-S	0,501	<0,001	0,360	0,011	0,042	0,777
GH+İPT-İ	0,264	0,067	0,282	0,049	0,106	0,470

† Spearman'ın korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

Demir dünyada en sık bulunan element olmasına rağmen DE dünyada en sık karşılaşılan besinsel eksiklik olup çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir (34).

DSÖ'nün araştırmasına göre demir eksikliği bebeklerin %20-25'ini, dört yaşına kadar olan çocukların %43'ünü ve 5-12 yaş arasındaki çocukların %37'sini etkilemektedir (123).

Çocukluk çağındaki hızlı büyüme nedeniyle demire olan ihtiyacın fazla olması, beslenme ve demir metabolizması ile ilgili bu döneme ait özellikler bebek ve çocuk beslenmesinde demiri yaşamın diğer dönemlerinden daha önemli hale getirir. Özellikle demirden zengin beslenmenin olmadığı, tahıla dayalı beslenmenin yaygın olduğu fakir toplumlarda DE ve DEA'nın önemli bir sağlık sorunu haline gelmesine neden olur.

Demirin biyolojik önemi eski çağlardan beri bilinmektedir. Demir pek çok canlı ve insan için yaşamsal reaksiyonlar için kritik öneme sahip esansiyel bir elementtir. En önemli görevi oksijen taşıyan hemoglobinin yapısına girmesi dışında, elektron alıp verme özelliği sayesinde dokulara oksijen taşınmasında, enerji yapımındaki birçok enzimin katalizlenmesinde (sitokromlar), zararlı oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesinde, DNA, RNA ve protein sentezi ile ilgili yaşamsal önemi olan enzimlerin yapı ve işlevinde görev alır (17).

Normal nörolojik fonksiyonlar için beynin demiri depolaması ve kolaylıkla kullanabilmesi gereklidir. Membran iyonik gradientleri, sinaptik geçişler, aksonal transport fazlaca ATP gerektirir. Beyinde ATP sentezi (oksidatif zincirde yer alan sitokromlar, krebs siklusunda akonitaz ve süksinat dehidrogenaz), DNA sentezi (ribonükleozid redüktaz), nörotransmitterlerin sentezi, metabolizması, katabolizması, sinaptik aralıktan uzaklaştırılması (dopamin, serotonin), myelin sentezi, oligodendrosit biyolojisi (lipid ve kolesterol sentezi) gibi pek çok önemli biyokimyasal yolakta demir gereklidir (124).

DE'nin üzerinde en fazla durulan bulgusu nörokognitif sistem üzerine olan etkileridir. Birçok iyi düzenlenmiş ileriye dönük yapılan çalışma, DE olan çocuklarda

motor ve bilişsel gerilik ve duygulanım bozuklukları görüle bildiğini göstermiştir. Lozoff ve ark. DEA olan çocukların tamamen sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldıklarında daha kolay yorulduklarını, daha az oyun oynadıklarını ve daha tutuk olduklarını göstermiştir. Daha da önemlisi bu etkiler tedaviden 10 yıl sonra da devam etmiştir (125,126). DEA'ya ilerlememiş DE'de mental ve motor işlevlerde bozulmaya neden olabilir ve bu etkiler kalıcı olabilir.

DE'nin hangi mekanizmayla nörokognitif bozukluklara neden olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte doku hipoksisi ve enzimlerin yapısındaki demirin yetersizliğinin sinir sistemi fonksiyonlarının azalmasına sebep olduğu düşünülmektedir (127). Bazı çalışmalarda dopamin reseptör ekspresyonunu azalttığı, miyelinizasyonu bozduğu veya sinir dokusunda görevli çeşitli enzimlerin işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (128-130).

Beyindeki ortalama demir konsantrasyonu çinko dışında tüm diğer metallere fazladır (131). Beyindeki dopamin ve demir dağılımı ilişkili olup demirin dağılım alanı beyin ekstrapiramidal bölgeleridir (132). DE'de eritrosit yapımının etkilenmesinden çok önce, merkezi sinir sistemindeki demir azalır. Bu azalma dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi merkezi sinir sistemi nörotransmitterlerinin sentezi, fonksiyonu, degradasyonu için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesini etkileyerek bölgesel monoamin metabolizmasını etkilemektedir (133). DE'de dopamin reseptörlerinin ve taşıyıcı proteinlerin sayısının azaldığı saptanmıştır (134). Özellikle dopamin dikkat, algı, hafıza, motivasyon ve motor kontrol gibi fonksiyonlarda oldukça etkilidir. Şili'de yapılan bir çalışmada bebeklik döneminde olan DE'nin 5 yaşında ince, kaba motor ve görme koordinasyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (135). DE santral sinir sisteminin başlıca uyaran nörotransmitteri olan glutamat konsantrasyonunu da değişimine yol açmaktadır (133). Erken beyin gelişiminde önemli ve başlıca baskılayıcı nörotransmitter olan GABA (gamma amino bütirik asit) da DE'den etkilenmektedir (136). Demirin serotonin depolanmasında düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir (137).

DE sonucu santral sinir sisteminde düzenleyici role sahip tüm bu nörotransmitterlerin biyolojisindeki meydana gelen değişiklikler bize demirin beyindeki önemini göstermektedir.

Santral sinir sisteminin normal miyelinizasyonu için demir gereklidir. Demir miyelin kılıfı yapımında ve oligodendrosit gelişiminde önemli rol oynamaktadır (129). Elektrofizyolojik yöntemlerden olan uyarılmış potansiyellerin klinik kullanıma girmesiyle DE olan çocuklarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada yaşları 3-15 arasında değişen 30 DEA'lı çocukta mental skorlar ve uyarılmış potansiyellere demir tedavisinin etkisi araştırılmıştır. Tedavi sonrasında mental skorlarda anlamlı artış görülmesine rağmen, görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAEP) değerlerinde anlamlı düzelme gözlenmemiştir (127).

Yapılan başka bir çalışmada; DE olan bebeklerde DE olmayanlara göre işitsel ve görsel beyin sapı yanıtında yavaşlama görülmüştür. Demir desteği alan ve emzirilen 13 aylık bebeklerde daha iyi görme keskinliği bildirilmiştir (138,139).

Bu sonuçlar bize DE'nin santral sinir sisteminde iletimi yavaşlattığını, sinir sistemi fonksiyonlarında tedavi ile beklenen düzeyde iyileşmenin oluşmadığını ve koruyucu tedavinin önemsenmesi gerektiğini göstermektedir (127).

Demir retina yapı ve fizyolojisinde anahtar role sahip esansiyel bir elementtir (16). Başta fototransdüksiyon, görme siklusu ve sinir iletimi olmak üzere pek çok süreçte önemli rol oynayan enzim ve proteinlerin yapısında yer alır. Bu nedenle vücut demir dengesi retina fizyolojisi için çok önemlidir.

Memeli retinasında tahmini demir konsantrasyonu ve dağılımını inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda insan nöroretinasında tahmini demir konsantrasyonun yaklaşık olarak 100 µg/g kuru ağırlık civarında olduğu bildirilmiştir. Retinal demir dağılımının ise RPE/koroid, fotoreseptör tabaka iç segmenti, dış limitan membran tabakalarında lokalize olduğu bildirilmiştir. Deneysel çalışmalar serum demir seviyesinin hem eksikliğinin hem de fazlalığının retinal hücre fonksiyon bozukluğuna neden olabileceğini göstermektedir (16).

İnsan retina dokusunda hücrelere demir alımı TfR ve DMT 1 aracılığı ile gerçekleştirilir. TfR'nin memeli retina dokusunda RPE hücreleri, kapiller endotel hücreleri, fotoreseptör dış segmenti, DPT, İNT ve GHT'de bulunduğu tespit edilmiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda retinadaki toplam demir miktarının tahmini olarak yaklaşık %65'inin ferritine bağlı olduğu ve ferritinin retina GHT ve İPT'de lokalize olduğu gösterilmiştir. İPT'de ferritin presinaptik uçlarda rol oynamaktadır (16). Bu bilgiler bize demirin retina yapı ve fizyolojisinde anahtar role sahip esansiyel bir element olduğunu göstermektedir.

Türkyılmaz ve ark. 8-16 yaş arası, DEA tanısı olan 40 çocuk ile yaptıkları bir çalışmada; DEA grubunda ortalama RSLT kalınlığında ve üst, alt kadran RSLT kalınlıklarında kontrol grubuna göre anlamlı incelmeye saptamışlardır. Yine DEA grubunda hematolojik parametreler ile RSLT kalınlıkları arasındaki ilişkiyi incelemişler; ortalama RSLT kalınlığındaki ve üst, alt, temporal kadran RSLT kalınlıklarındaki azalma ile serum hemoglobin düzeyi arasında korelasyon tespit etmişlerdir (140).

Bizim çalışmamızda ise DE ve kontrol grupları arasında RSLT-ort ve üst, alt, nazal, temporal olmak üzere 4 kadrandaki RSLT kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE grubundaki değerler kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Gruplar arasında GHT+İPT-ort, GHT+İPT-min, GHT+İPT-TS, GHT+İPT-Tİ, GHT+İPT-NS, GHT+İPT-Nİ, GHT+İPT-S ve GHT+İPT-İ segmentlerdeki kalınlıkların medyan değerleri karşılaştırıldığında DE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir.

Çalışmamızda; DE varlığının RSLT ve GHT kalınlık değerlerinde azalmaya neden olabileceği düşüncesini kanıtlar nitelikte DE grubu içerisinde RSLT-ort, RSLT üst kadran ve GHT+İPT-İ segment hariç diğer tüm segmentlerdeki GHT+İPT kalınlık ölçümleriyle serum demir düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edilmiş olması bize henüz anemi gelişmemiş olan DE aşamasında dahi bu tabakaların kalınlık değerlerinin etkilenebileceğini ve OKT'nin bu durumun erken tespitindeki önemini göstermektedir.

Biz çalışmamızda DE mevcut olan çocuklar ile yaş uyumlu kontrol grubunda RSLT ve GHT kalınlık değerlerini karşılaştırdık. Sonuç olarak şunu fark ettik ki; DE

oluştuğunda retinadaki pek çok süreçte meydana gelen aksaklıktan dolayı retina ganglion hücreleri etkilenebilir, zamanla retinadaki ganglion hücreleri ölebilir ve dolaylı olarak da bu durum ganglion hücrelerinin aksonlarının bulunduğu RSLT’de incelmeye neden olabilir.

Retinada ganglion hücre azalmasıyla birlikte olabilecek glokom, iskemik retina hastalıkları gibi durumlarda eşlik eden DE’nin tedavisi ilerleyici ganglion hücre hasarını azaltmak açısından faydalı olabilir.

Demir tedavisi ile anemi düzelse bile santral sinir sisteminde ve retinada meydana gelebilecek değişikliklerin geri dönüşlü olup olmadığı bugün hala tartışmaya açıktır. Bu durum DE’nin önlenmesi için verilmesi gereken öneme öncelik kazandırmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda Ocak 2015 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde DE tanısı konulmuş, yaşları 6 ile 18 arasında değişen 49 çocuğun 49 gözü ile 47 sağlıklı çocuğun 47 gözü OKT ile prospektif olarak değerlendirildi.

Sonuçlarımız şu şekilde sıralanabilir:

1. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, medyan refraksiyon düzeyleri ve medyan göz içi basınçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.
2. DE ve kontrol grubu karşılaştırıldığında DE grubunda serum hemoglobin değeri, serum demir düzeyi, ortalama ferritin değeri, TDBK ve transferrin saturasyon yüzdesi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük tespit edildi.
3. Gruplar arasında RSLT-ort ve üst, alt, nazal, temporal olmak üzere 4 kadrandaki RSLT kalınlıklarının medyan değerleri karşılaştırıldığında DE grubundaki değerler kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.
4. Gruplar arasında GHT+İPT-ort, GHT+İPT-min, GHT+İPT-TS, GHT+İPT-Tİ, GHT+İPT-NS, GHT+İPT-Nİ, GHT+İPT-S ve GHT+İPT-İ segmentlerdeki kalınlıkların medyan değerleri karşılaştırıldığında DE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak azalma tespit edildi.
5. Kontrol grubu içerisinde serum hemoglobin düzeyleri ile RSLT kalınlık değerleri ve GHT+İPT ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmedi.
6. DE grubu içerisinde serum hemoglobin düzeyi ile RSLT-ort ve GHT+İPT-İ segment hariç diğer tüm GHT+İPT ölçümleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edildi.

7. Serum demir düzeyleri ile RSLT ve GHT+İPT kalınlık değerleri her 2 grup arasında karşılaştırıldığında kontrol grubu içerisinde serum demir düzeyi ile sadece RSLT-ort kalınlık değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon saptanırken; DE grubu içerisinde RSLT-ort, RSLT üst kadran ve GHT+İPT-İ segment hariç diğer tüm GHT+İPT kalınlık ölçümleriyle serum demir düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon tespit edilmiştir.
8. Her 2 grupta da serum ferritin düzeyleri ile RSLT ve GHT+İPT kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

7. ÖZET

Demir Eksikliği Olan Çocuklarda Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının ve Ganglion Hücre Analizinin Değerlendirilmesi

Amaç: Demir eksikliği (DE) olan 6 ile 18 yaş arası çocuklarda optik koherens tomografi (OKT) ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığını ve ganglion hücre analizini (GHA) değerlendirmek ve yaş ile uyumlu sağlıklı çocuklarla karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya DE tanısı konulmuş 49 çocuğun 49 gözü ile 47 sağlıklı çocuğun 47 gözü dahil edilmiştir. Yapılan detaylı göz muayenesi sonrası Cirrus HD-OKT ile RSLT kalınlık ölçümü ve GHA yapıldı. DE mevcut olan çocukların RSLT ve GH+İPT kalınlık değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı. RSLT ve GH+İPT kalınlık değerleri ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon analizi uygulandı.

Bulgular: RSLT kalınlık değerleri DE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Ortalama RSLT kalınlığı ile serum hemoglobin ($r=0,482$ ve $p<0,001$) ve demir düzeyleri ($r=0,340$ ve $p=0,017$) arasında pozitif korelasyon mevcut iken, serum ferritin düzeyi ile arasında korelasyon yoktu ($p>0,025$). GH+İPT kalınlık değerleri DE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). DE grubunda inferior segment hariç diğer tüm GH+İPT kalınlık değerleriyle serum hemoglobin ve demir düzeyi arasında pozitif korelasyon mevcut iken ($p<0,025$), serum ferritin düzeyi ile arasında korelasyon yoktu ($p>0,025$).

Sonuç: Bu çalışma DE olan çocukların RSLT ve GHT+İPT kalınlıklarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm segmentlerde anlamlı azalma olduğunu göstermektedir. DE olan çocuklarda OKT ile retina tabakalarının değerlendirilmesi, DE'nin retinaya olan etkilerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği, Ganglion hücre tabakası, Optik koherens tomografi, Retina sinir lifi tabakası.

8. SUMMARY

Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Ganglion Cell Analysis by Optical Coherence Tomography in Children with Iron Deficiency

Objective: To evaluate retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and ganglion cell analysis (GCA) by optical coherence tomography (OCT) in children aged 6 to 18 years with iron deficiency (ID) in comparison with age-matched healthy children.

Materials and Method: Forty nine eyes of 49 children with a diagnosis of ID and 47 eyes of 47 healthy children were included in this study. After a comprehensive eye examination, RNFL thickness measurements and GCA were performed using Cirrus HD-OCT. The RNFL and GCIPL thickness values of children with ID were compared with control group. Correlation analysis was used to determine the relationship between the hematologic parameters and values of RNFL and GCIPL thickness.

Results: The RNFL thickness values were significantly lower in the ID group than the control group ($p < 0,001$). Average RNFL thickness positively correlated with the serum hemoglobin ($r = 0,482$ and $p < 0,001$) and iron levels ($r = 0,340$ and $p = 0,017$), but there was no correlation with serum ferritin level ($p > 0,025$). The GCIPL thickness values were significantly lower in the ID group than the control group ($p < 0,001$). The thickness values of all the GCIPL segments except inferior segment were positively correlated with the serum hemoglobin and iron levels ($p < 0,025$), but there was no correlation with serum ferritin level ($p > 0,025$).

Conclusion: This study demonstrates that a significant thinning at all segments of RNFL and GCIPL in children with ID compared with control group. To evaluate the retinal layers using OCT in children with ID is important to determine the effect of ID on the retina.

Keys Words: Iron deficiency, Ganglion cell layer, Optical coherence tomography, Retinal nerve fiber layer.

9. KAYNAKLAR

1. Merovitch J, Sherf M, Antebi F, Barhoum-Noufi M, Horev Z, Jaber L, Weiss D, Koren A. The incidence of anemia in an Israeli population: a population analysis for anemia in 34, 512 Israeli infants aged 9 to 18 months. *Pediatrics* 2006; 118: 1055-60.
2. Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL, Lönnerdal B, Dewey KG, Zidenberg-Cherr S. Anemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in 1236-mo-old children from low-income families. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1269-75.
3. Mamiro PS, Kolsteren P, Roberfroid D, Tatala S, Opsomer AS, Van Comp JH. Feeding practices and factors contributing to wasting, stunting and iron-deficiency anaemia among 3-23-month old children in Kilosa district, rural Tanzania. *J Health popul Nutr* 2005; 23: 222-30.
4. Siegel EH, Stoltzfus RJ, Khattry SK, Leclercq SC, Katz J, Tielsch JM. Epidemiology of anemia, among 4-to-17-month-old children living in South central Nepal. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 228-35.
5. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, İstanbul, 2001; 23-32.
6. Gülez P, Kayserili E, Tosun A, Eryılmaz N. Demir eksikliği anemisinde eritrosit parametrelerinin karşılaştırılması. *Klinik Bilimler & Doktor* 1998; 4: 875-7.
7. Osawa M, Yamaguchi T, Nakamura Y. Erythroid expansion mediated by the Gfi-1B zinc finger protein: Role in normal hematopoiesis. *Blood* 2002; 100: 2769-77.
8. Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon DH. World health organization hemoglobin cut-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr* 1998; 129: 1669-74.

9. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği; Ulusal tedavi Kılavuzu, 2011.
10. Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 3-13.
11. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formula mamalarla beslenenlerde demir durumu. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 1996; 5: 249-59.
12. Gür E, Yıldız I, Celkan T. Prevalence of Anemia and the Risk Factors Among Schoolchildren in İstanbul. J Trop Pediatr 2005; 51: 346-50.
13. Lanzkowsky P: Iron Deficiency Anemia, Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 3rd Ed. Academic Pres, California: 2000: 33-47.
14. Walter T. Effect of Iron-Deficiency Anaemia on Cognitive Skills in Infancy and Childhood. Baillieres Clinical Haematology. 1994;7:815-27.
15. Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. Biochim Biophys Acta. 1996; 1275: 161-203.
16. Ugarte M, Osborne NN, Brown LA, Bishop PN. Iron, zinc, and copper in retinal physiology and disease. Surv Ophthalmol. 2013; 58: 585-609.
17. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006; 290: G199-203.
18. Wilson DB. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A (editors). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. W.B Saunders Com. Philadelphia 2009; 522-42.

19. Behrman R. Disease of the blood. In: Kliegman R, Nelson W, Vaughan V (editors). Nelson Textbook of Pediatrics 14th ed. Philadelphia: WB Saunders Com. 2004; 1614-6.
20. Finch CA, Huebers HA. Iron metabolism. Clin Physio Biochem 1986; 4: 5-10.
21. Ganz T. Heparin in iron metabolism. Current Opinion in Hematology 2004; 11:251-4.
22. Ganz T. Heparin and Its role in regulating systemic iron metabolism. Hematology 2006: 29-35.
23. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 2004; 16:327-45.
24. Yıldız İ, Yüksel L. Kan Hastalıkları. Onat T (Ed.). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İstanbul; Eksen Yayınları 1996; 611-6.
25. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Disease of iron metabolism. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 893-909.
26. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood, N Engl J Med 1993; 329: 190-3.
27. Şaylı TR, Aydın ÖF, İzol R, Kara C, Sarıbaş S. Demir eksikliği anemisinde demir sülfat ve demir hidroksit polimaltoz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve C vitamininin etkisi. Klinik Bilimler ve Doktor 1999; 5: 233-7.
28. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
29. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 16: 265-87.

30. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anemia. *Br J Haematol* 1999; 105: 19-26.
31. Yıldız İ. Demir Eksikliği Anemisi. *Türk Ped Arş* 2009; 44: 14-8.
32. Onat T. Vitamin ve mineraller. Onat T, Emerk K. (Ed.). *Temel Biyokimya* Ankara: Saray Medikal 1997; 819-24.
33. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, Mudaly M, Richardson C, Barlow D, Bomford A, Peters TJ, Raja KB, Shirali S, Hediger MA, Farzaneh F, Simpson RJ. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*. 2001; 291: 1755-9.
34. Boutry M, Needleman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics* 1996; 98: 1138-42.
35. Will AM. Iron metabolism, sideroblastic anemia and iron overload. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V (editors). *Pediatric Hematology*. Second ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 105-26.
36. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1741-4.
37. Mims MP, Guan Y, Pospisilova D. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2005; 105: 1337-42.
38. Hubert N, Hentze MW. Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 12345-50.
39. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005; 122: 789-801.

40. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289: G981-6.
41. Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Govoni G, Gros P. The Nramp1 protein and its role in resistance to infection and macrophage function. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999; 111: 283-9.
42. Dörmellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 329-35.
43. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005; 1: 191-200.
44. De Domenico I, Ward DM, di Patti MC, Jeong SY, David S, Musci G, Kaplan J. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI ceruloplasmin. *EMBO J* 2007; 26: 2823-31.
45. Gerber MR, Connor JR. Do oligodendrocytes mediate iron regulation in the human brain? *Ann Neurol.* 1989; 26: 95-8.
46. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 2000; 275: 19906-12.
47. Bali PK, Zak O, Aisen P. A new role for the transferrin receptor in the release of iron from transferrin. *Biochemistry.* 1991; 30: 324-8.
48. Miller LL, Miller SC, Torti SV, Tsuji Y, Torti FM. Iron-independent induction of ferritin H chain by tumor necrosis factor. *Proc. Natl. Acad.* 1991; 88: 4946-50.
49. Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin. Hematol.* 1998; 35: 35-54.

50. Formon SJ, Ziegler EE. Cow milk feeding in infancy: Gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. *J Pediatr.* 1991; 98: 540-52.
51. Eroğlu Y, Hiçsönmez G. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde anemi görülme sıklığı ve nedenleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994; 37: 267-71.
52. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları. Anemiler In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici.* Cilt 2. 16.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 1042-64.
53. Özsoylu Ş. Erythroblastopenic crisis in iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1989; 81: 221.
54. Celkan T, Apak H, Özkan A et al. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. *Türk Ped Arş* 2000; 35: 226-31.
55. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichmant MA (editors) *Hematology.* New York: McGraw-Hill, 1990: 482-505.
56. Tunç B. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2008; 2: 43-57.
57. Scott JP. Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegmen RM (editors) *Nelson Essentials of Pediatrics* (S. Tuzcu, Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001: 545-56.
58. Taşdan Y, Muhiddin E, Yalçındağ Ş, Demir Eksikliği Olan Çocuklarda Nötrofil İşlevleri. *Türk Pediatrici Arşivi.* 1996; 31: 244-9.
59. Trujillo MH, Desenne JJ, Pinto HB. Reversible papil edema in iron deficiency anemia. Two cases with normal spinal fluid pressure. *Ann Ophtal* 1972; 5: 378-80.
60. Bruggers CS, Ware R, Altman AJ. Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Ped* 1990; 117:430-2.

61. Berkow R, Fletcher AT (editors). The Merck Manuel Tanı-Tedavi El Kitabı (M. Tuzcu, M. Keklikoğlu, Çev.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1995; 1147-52.
62. Karakaş Z, Ünüvar A. Anemik Hastaya Yaklaşım. Çocuk Dergisi 2001; 1: 159-63.
63. Benedict SL, Bonkowsky JL, Thompson JA, Van Orman CB, Boyer RS, Bale JF Jr, Filloux FM. Cerebral Sinovenous Thrombosis in Children: An Other Reason to Treat Iron Deficiency Anemia. J. Child Neurol 2004; 19: 526-31.
64. Booth IW, Aukett MA; Iron Deficiency Anemia in infancy and Early Childhood. Arch Dis Child 1997; 76: 549-54.
65. Gençgönül H, Cin Ş, Aker N, Deda G, Iron and Zinc Levels in Breath-Holding Spells. Journal of Ankara Medical School 2002; 24: 99-104.
66. Timur Ç, Ulukutlu L, Yüksel L, Ergeneman G, Yıldız İ. Demir eksikliği ile beta talasemi taşıyıcılarının ayırıcı tanısında RDW'nin değeri. Türk Pediatri Arşivi 1999; 34: 39-42.
67. Celkan T, Özkan A, Apak H. Kronik hastalık anemisinin ayırıcı tanısında solübl transferrin reseptörü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 217-23.
68. Wright CM, Kelly J, Trail A. The diagnosis of borderline iron deficiency: results of a therapeutic trial. Arch Dis Child 2004; 89: 1028-31.
69. Pettersson T, Kivivuor SM, Siimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? Br J Rheumatol 1994; 33: 740-4.
70. Baker RD, Greer FR. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics 2010; 126: 1040-50.

71. Wilkinson C.P, Rice T.A: Michels Retinal Detachment 2nd ed.MOSBY, 1997: 1-28.
72. Walsh T.J. Görme Alanları: Muayene ve Yorumlama (O. Tekeli, Çev.) İstanbul: Hipertıp Yayınları, 2013: ss 43.
73. Matsumoto B, Blanks JD, Ryan SJ: Topographic variations in the rabbit and primate ILM. Invest Ophthalmol Vis Sci 1984;25:71
74. Aydın P, Akova YA. Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi. Ankara 2001; 3-51, 289-92.
75. Green WR: Vitreoretinal interface. In Ryan SJ (editors). Retina. Vol III. St Louis: Mosby, 2000:1882-960.
76. Federman JL, Schubert H, Greven CM, Gouras P, Sluhers MM, Vrabc TR, and Sivalingam A. Retina and Vitreous. Mosby-Year Book Europe London 1994: 1-17.
77. Yalvaç IS. Primer açık açılı glokom tanısı. T Klin J Ophthalmol. 2004; 13: 16-28.
78. Yıldırım E. Glokomatöz optik atrofi. In: Turaçlı ME, Önal M, Yalvaç IS (Ed.) Glokom. Ankara 2003: 21-3.
79. Yanoff M, Duker JS Ophtalmology. İkinci baskı. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 1465-8.
80. Kanski JJ. Glaucoma Section 10. Clinical Ophthalmology: A Systematic Aproach. 7th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2011: 312-400.
81. Liesegang T, Skuta G, Cantor L eds. Clinical Evaluation of Glaucoma. American Academy of Ophthalmology. 2008: 33-80.

82. Tekelioğlu M. Özel Histoloji: İnce Yapı ve Gelişme. Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları. Ankara 2002; 263-76.
83. Di Fiore MSH. Atlas of Human Histology. 4th ed. Lea&Febiger. Philadelphia 2001; 340-5.
84. Douglas EK, Richard LW, Allen CE. Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy. 18th ed. Williams&Wilkins. Baltimore 1984; 822-62.
85. Paker Ş. Histoloji. Uludağ Üniversitesi Basımevi. Bursa 1993; 471-98.
86. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. Cilt. 3. Baskı. Güneş Kitabevi. Ankara 2001; 131-330.
87. Margalit E, Satta SR. Retinal and Optic Nerve Diseases. Artificial Organs 2003; 27: 963-74.
88. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia 2000; 566-600.
89. Triphati RC, Wond M. The eye. In: Basic and clinical science course. American Academy of Ophthalmology Section 2. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology, 1999:47-92.
90. Gökmen FG. SistematiK Anatomi. Güven Kitabevi. İzmir 2003; 794-892.
91. Eldred GE: Lipofuscin and other lysosomal storage deposits in the retinal pigment epithelium. In: Marmor MR, Wolfensberger TJ (editors): The Retinal Pigment Epithelium. New York: Oxford University Press, 1998: 651-68.
92. Marmor MF: Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ (editors): The Retinal Pigment Epithelium. New York: Oxford University Press, 1998: 3-9.

93. American Academy of Ophthalmology, Basic and Science Course, Section 12: Retina and Vitreus 2008: 7-18, 20-21.
94. Kozart DM. Anatomic Corralates of the Retina (ch 1). Benson EW, Parrish II RK. Diseases of the Retina, Glaucoma (vol 3) In: Tasman W, Jaeger EA (editors): Duane's foundations of Clinical Ophthalmology. USA: Lippincott-Raven; 1995.
95. Polyak SL: The Retina. Chicago: University of Chicago Press, 1941.
96. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE: Human photoreceptor topography. J Comp Neurol 1990; 292: 497-523.
97. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1994; 112: 1584-9.
98. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1995; 113: 586-96.
99. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2008; 106: 426-58.
100. Tekeli O. Glokomda optik koherens tomografi. T Klin J Ophthalmol-Special Topics 2012; 5: 46-53.
101. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik koherens tomografi prensipleri ve uygulamadaki yenilikler. TJO. 2008; 38: 168-75.
102. Batioğlu F. Optik koherens tomografi temel prensipler. T Klin J Ophthalmol-Special Topics 2010; 3: 1-11.
103. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W. Optical coherence tomography. Science. 1991; 254: 1178-81.

104. Aydın A, Bilgi AH. Optik koherens tomografinin glokomda yeri. *Glo-Kat*. 2007; 2: 77-82.
105. Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. *Clinical & experimental optometry: journal of the Australian Optometrical Association*. 2007; 90: 317-35.
106. Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2004; 29: 480-2.
107. Chen TC, Cense B, Pierce MC, Nassif N, Park BH, Yun SH. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123: 1715-20.
108. Drexler W, Morgner U, Kartner FX, Pitris C, Boppart SA, Li XD. In vivo ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1999; 24: 1221-3.
109. Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Paunescu LA, Kowalewicz AM, Hartl I. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular pathology. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1922.e1-15.
110. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC: Evolution of soft drusen in age-related macular degeneration. *Eye*. 1994; 8: 269-83.
111. Ocakoğlu Ö. Optik sinir başı muayene yöntemleri. In: Turaçlı ME, Önal M, Yalvaç IS (Ed.) *Glokom*. Ankara 2003: 25-33.
112. Üstündağ C. Retina sinir lifi tabakası analizi. In: Turaçlı ME, Önal M, Yalvaç IS (Ed.) *Glokom*. Ankara 2003: 34-40.
113. Cirrus HD-OKT. Carl Zeiss Ophthalmic System Inc, Model 400, 4000 User Manual. 2012.

114. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996; 103: 1889-98.
115. Ronald S. Harwerth, Joe L. Wheat, and Nalini V. Ranganaswamy. Age Related losses of retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol and Vis Sci* 2008; 49: 4437-43.
116. Korkmaz B, Yiğit U, Ağaçhan A, Helvacıoğlu F, Bilen H, Tuğcu B. The Evaluation of the Relationship Between Retinal Nerve Fiber Layer and Ganglion Cell Complex in Glaucomatous and Normal Cases With Optikal Coherence Tomography. *TJO*. 2010; 40: 338-42.
117. Patella V. *Stratus OCT: establishment of normative reference values for retinal nerve fiber layer thickness measurements.*, 2003 ed. Dublin, CA: Carl Zeiss Meditec, Inc 2003.
118. Qian J, Wang W, Zhang X, Wang F, Jiang Y, Wang W, Xu S, Wu Y, Su Y, Xu X, Sun X. Optical coherence tomography measurements of retinal nerve fiber layer thickness in chinese children and teenagers. *J Glaucoma* 2011; 20: 509-13.
119. El-Dairi MA, Asrani SG, Enyedi LB. Optical coherence tomography in the eyes of normal children. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 50-8.
120. Huynh SC, Wang XY, Rochtchina E. Distribution of macular thickness by optical coherence tomography: findings from a population-based study of 6-year-old children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2351-7.
121. Samarawickrama C, Wang JJ, Huynh SC, Pai A, Burlutsky G, Rose KA, Mitchell P. Ethnic differences in optic nerve head and retinal nerve fibre layer thickness parameters in children. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 871-6.

122. Huynh SC, Wang XY, Rohtchina E. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in a population of 6-year-old children: findings by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2006; 113: 1583-92.
123. De Mayer EM, Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *Health Statistics Quarterly Geneva*, 1985; 38: 302-16.
124. Uysal Z. Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*. 2007; 3: 7-22.
125. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child Dev* 1998; 69: 24-36.
126. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: E51.
127. Karabiber H, Özgen U, Özen C, Soylu H, Kutlu O, Sarıbaş S, Kaya M, Demir Eksikliği Anemili Çocuklarda Tedavinin Mental Skor ve Uyarılmış Potansiyellere Etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2000; 10: 194-8.
128. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D(1) and D(2) receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 69: 409-18.
129. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, Felt B, Butkus G, Beard G, Connor JR. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res* 2004; 77: 681-9.
130. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001; 131: 568-79.

131. Markesbery WR, Ehmann WD, Alauddin M, Hossain TI. Brain trace element concentrations in aging. *Neurobiol Aging*. 1984; 5: 19-28.
132. Pollitt E. Iron Deficiency and Cognitive Function. *Annu. Rev. Nutr* 1993; 13: 521-37.
133. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 1108-13.
134. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr*. 2003; 23: 41-58.
135. Dommergues JP, Archambeaud MP, Ducot B, Gerval Y, Hiard C, Rossignol C. Iron deficiency and psychomotor development tests. Longitudinal study between 10 months and 4 years of age. *Arch Fr Pediatr*. 1989; 46: 487-90.
136. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 1113-5.
137. Tamir H, Klein A, Rapport MM. Serotonin binding protein. Enhancement of binding by Fe⁺² and in hibition of binding by drugs. *J Neurochem* 1976; 26: 871-8.
138. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy fullterm breast-fed infants. *J Pediatr*. 2003; 143: 582-6.
139. Heywood A, Oppenheimer S, Heywood P, Jolley D. Behavioral effects of iron supplementation in infants in Madang, Papua New Guinea. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50: 630-40.

140. Türkyılmaz K, Öner V, Özkasap S, Şekeryapan B, Dereci S, Durmuş M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with iron deficiency anemia. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23: 217-22.