



**T.C.**

**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK RETİNOPATİYE BAĞLI GELİŞEN  
NEOVASKÜLER GLOKOM OLGULARINDA  
KORNEAL TOPOGRAFI, SPEKÜLER MİKROSKOPİ VE OPTİK  
SİNİR ANALİZ BULGULARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ÖMER KOYUNCU**

**OCAK - 2020**

**T.C.**  
**GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK RETİNOPATİYE BAĞLI GELİŞEN**  
**NEOVASKÜLER GLOKOM OLGULARINDA**  
**KORNEAL TOPOGRAFI, SPEKÜLER MİKROSKOP VE OPTİK**  
**SİNİR ANALİZ BULGULARININ**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Ömer KOYUNCU**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof .Dr. Necdet BEKİR**

**OCAK - 2020**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Diabetik Retinopatiye Başlı Gelişen Neovasküler Glokom Olgularında Korneal Topografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Dr. Ömer KOYUNCU

TARİH

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Yusuf Zeki ÇELEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Kıvanç GÜNGÖR  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

Prof.Dr.Necdet A. BEKİR  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Prof.Dr. Necdet A.BEKİR
2. Prof.Dr. Kıvanç GÜNGÖR
3. Doç.Dr. Ahmet ELBEYLİ

YEDEK JÜRİ

4. Doç.Dr. Alper METE
5. Doç.Dr. Sabit KİMYON

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof.Dr. Kıvanç GÜNGÖR'e,

Bu çalışmamın gerçekleşmesinde kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof.Dr. Necdet BEKİR'e,

Eğitimime olan katkıları ve her konuda desteğini esirgemeyen başta Prof.Dr. Oğuzhan SAYGILI olmak üzere, Doç.Dr. Alper METE, Doç.Dr. Şeyhmus ARI, Dr.Öğr.Üyesi Necip KARA, Dr.Öğr.Üyesi Sabit KİMYON'a, Gaziantep Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği ekibine, eğitimim boyunca beraber pek çok şey paylaştığımız, beraberce uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Bu süre içinde benden desteğini esirgemeyen ve hep yanımda olan sevgili anneme ve aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Ömer KOYUNCU  
Gaziantep, Ocak 2020

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
<b>2.1 Kornea.....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Kornea Embriyolojisi.....	3
2.1.2 Kornea Anatomisi.....	4
2.1.3 Kornea Histolojisi.....	5
<b>2.2 Aköz Humör.....</b>	<b>13</b>
2.2.1 Aköz Humör Üretimi.....	14
2.2.2 Aköz Humör Dışa Akım Morfolojisi.....	15
<b>2.3 Ön Segment Anatomisi.....</b>	<b>16</b>
2.3.1 Siliyer Cisim.....	17
2.3.2 Trabeküler Ağ.....	19
2.3.3 Skleral Mahmuz.....	20
2.3.4 Schwalbe hattı.....	20
2.3.5 Schlemm kanalı.....	21
2.3.6 Toplayıcı kanallar (Episkleral aköz venleri).....	21
<b>2.4 Optik Sinir Başı.....</b>	<b>21</b>
2.4.1 Optik Sinir Başı Anatomisi.....	21
2.4.2 Retina Sinir Lifleri Tabakası (RNFL).....	24
<b>2.5 Diyabetik Retinopati.....</b>	<b>25</b>
2.5.1 Diyabetik Retinopatide Vasküler Değişiklikler.....	26
2.5.2 Diyabetik Retinopatide İnflamasyonun Rolü.....	28
2.5.3 Proliferatif Diyabetik Retinopati.....	29
<b>2.6 Neovasküler Glokom.....</b>	<b>30</b>
2.6.1 Etyoloji Ve Patogenez.....	31
2.6.2 Neovasküler Glokom Klinik Bulguları.....	33

2.6.3	Tedavi.....	34
<b>2.7</b>	<b>Korneal Topografi.....</b>	<b>38</b>
2.7.1	Korneal Topografi Prensipleri.....	39
<b>3</b>	<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>44</b>
<b>3.1</b>	<b>OKT ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümü.....</b>	<b>46</b>
<b>3.2</b>	<b>Korneal Topografi.....</b>	<b>46</b>
<b>3.3</b>	<b>İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>48</b>
<b>4.1</b>	<b>Demografik Veriler.....</b>	<b>48</b>
4.1.1	Çalışma ve Kontrol Grubu Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı.....	48
<b>4.2</b>	<b>Genel Oküler Muayene Sonuçları.....</b>	<b>49</b>
<b>4.3</b>	<b>Speküler Mikroskopi Bulgularının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>50</b>
4.3.1	Endotel Hücre Dansitesi.....	50
4.3.2	Endotel Varyasyon Katsayısı.....	51
4.3.3	Endotel Hexagonalite.....	51
4.3.4	Santral Kornea Kalınlığı.....	52
<b>4.4</b>	<b>Korneal Topografi Bulgularının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>52</b>
<b>4.5</b>	<b>RNFL Bulgularının Değerlendirilmesi.....</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>69</b>

## ÖZET

### **Diyabetik Retinopatiye Bağlı Gelişen Neovasküler Glokom Olgularında Korneal Topografi, Speküler Mikroskopi ve Optik Sinir Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi**

**Dr. Ömer Koyuncu**

**Uzmanlık Tezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Necdet Bekir**

**Ocak-2020**

**Amaç:** Neovasküler glokom gelişen hastalarda korneal topografi bulgularının ve kornea yapısındaki değişimlerin değerlendirilmesi

**Materyal- Metod :** Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde gerçekleştirilmiş olan bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada diyabetik retinopati sonrası neovasküler glokom gelişen 30 hastanın gözü nonproliferatif diyabetik retinopatili 30 hastanın gözüyle karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma verileri olarak Korneal topografi bulguları, RNFL değerleri ve Speküler Mikroskopi ölçümleri karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Korneal tanjansiyel eğim haritaları değerlendirildiğinde iki grup arasında santral 5mm ve 7mm değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur( $p<0,05$ ). Ön kamara hacmi, ön kamara derinliği ve iridokorneal açı NVG grubunda anlamlı olarak daha yüksektir( $p<0,05$ ). RNFL sonuçlarında nöral rim NVG grubunda anlamlı olarak daha incedir( $p<0,05$ ). Speküler mikroskopi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark mevcut değildir.

**Sonuçlar:** Neovasküler glokom hastalarının kornealarında tanjansiyel eğimler artmaktadır. NVG hastalarında ön kamara hacmi ve derinliği artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Proliferatif Diyabetik Retinopati, Neovasküler Glokom, Korneal Topografi, Speküler Mikroskopi, Optik Sinir Analizi

**ABSTRACT****Evaluation of Corneal Topography, Specular Microscopy And Optic Nerve Head  
Analysis Findings in Neovascular Glaucoma Patients  
Due to Diabetic Retinopathy****Dr. Ömer Koyuncu****Resident Thesis, Department of Ophthalmology****Supervisor: Prof. Dr. Necdet Bekir****January- 2020**

**Purpose:** Evaluation of corneal topography findings and changes in corneal structure in patients with neovascular glaucoma

**Methods:** This retrospective study was performed in Gaziantep University School of Medicine, Department of Ophthalmology. In this study, the eyes of 30 patients with neovascular glaucoma after diabetic retinopathy were compared with those of 30 patients with nonproliferative diabetic retinopathy. Corneal topography findings, RNFL values and Specular Microscopy measurements were compared.

**Results:** When corneal tangential elevation maps were evaluated, a significant difference was found between the two groups in terms of central 5mm and 7mm values( $p<0.05$ ). Anterior chamber volume, anterior chamber depth and iridocorneal angle were significantly higher in the NVG group( $p<0.05$ ). In RNFL results, neural rim was significantly thinner in the NVG group( $p<0.05$ ). There was no significant difference between the two groups in terms of specular microscopy.

**Conclusions:** Tangential slopes in the corneas of neovascular glaucoma patients increase. Anterior chamber volume and depth are increased in NVG patients.

**Key words:** Proliferative Diabetic Retinopathy, Neovascular Glaucoma, Corneal Topography, Specular Microscopy, Optic Nerve Head Analysis



**KISALTMALAR**

- D:** Diyoptri  
**SKK:** Santral Kornea Kalınlığı  
**GK:** Görme Keskinliği  
**DEİGK:** Düzeltilmiş En İyi Görme Keskinliği  
**GİB:** Göz İçi Basıncı  
**NVG:** Neovasküler Glokom  
**NV:** Neovaskülerizasyon  
**AH:** Aköz Humör  
**PFK:** Panretinal Fotokoagülasyon  
**LFK:** Lazer Fotokoagülasyon  
**SRVO:** Santral Retinal Ven Oklüzyonu  
**RVDT:** Retinal Ven Dal Tıkanıklığı  
**SRAO:** Santral Retinal Arter Oklüzyonu  
**GAG:** Glikozaminoglikan  
**C/D:** Cup/Disk  
**RNFL:** Retina Sinir Lifi Tabakası  
**OCT:** Optik Koherens Tomografi  
**DR:** Diyabetik Retinopati  
**PDR:** Proliferatif Diyabetik Retinopati  
**NPDR:** Nonproliferatif Diyabetik Retinopati  
**VEGF:** Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü  
**IL:** İnterlökin  
**GCL:** Gangliyon Hücre Tabakası  
**IPL:** İç Pleksiform Tabaka  
**SKK:** Santral Kornea Kalınlığı  
**OHT:** Oküler Hipertansiyon  
**PAAG:** Primer Açık Açılı Glokom  
**NTG:** Normal Tansiyonlu Glokom  
**PAKG:** Primer Açık Kapanması Glokomu

**CD:** Epitelyal Hücre Dansitesi

**CV:** Epitelyal Hücre Varyasyon Katsayısı

**HEX:** Epitelyal Hücre Heksagonalitesi



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Kornea Histolojik Kesiti.....	5
Şekil 2 Kornea Epitelyal Hücre Kesiti.....	7
Şekil 3 Korneanın Biyomekanik Yapısı.....	9
Şekil 4 Kornea Endotelinin Speküler Mikroskop Görüntüsü .....	13
Şekil 5 Aköz Humör Dolaşımı .....	16
Şekil 6 Ön segment anatomisi (Netter Anatomi Atlası) .....	17
Şekil 7 Trabeküler Ağ .....	19
Şekil 8 Normal Optik Sinir Başı.....	22
Şekil 9 Optik Sinir Başı Anatomisi .....	23
Şekil 10 Lamina Cribrosa Elektron Mikroskopu Görüntüsü .....	24
Şekil 11 Retina Sinir Lifi Tabakası .....	25
Şekil 12 İris Neovaskülarizasyonu .....	30
Şekil 13 Placido disk Görüntüleme Yöntemi .....	39
Şekil 14 Kesit Tarama Teknolojisi.....	40
Şekil 15 Scheimpflug Çalışma Prensipli Ve Örnek Resim.....	41
Şekil 16 Sirius Sonuç Sayfası.....	43
Şekil 17 Sirius Korneal Topografi Cihazı.....	46

## TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

<b>Tablo 1 Neovasküler Glokom nedenleri[91]</b> .....	32
<b>Tablo 2 Çalışma Ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı</b> .....	49
<b>Tablo 3 Genel Oküler Muayene Sonuçları</b> .....	50
<b>Tablo 4 Endotel Hücre Dansitesi Değerlerinin Karşılaştırılması</b> .....	50
<b>Tablo 5 Endotel Varyasyon Katsayısı Değerlerinin Karşılaştırılması</b> .....	51
<b>Tablo 6 Hexagonalite Değerlerinin Karşılaştırılması</b> .....	52
<b>Tablo 7 Santral Kornea Kalınlığı Değerlerinin Karşılaştırılması</b> .....	52
<b>Tablo 8 Korneal Topografi Ön Kamara Bilgilerinin Karşılaştırılması</b> .....	53
<b>Tablo 9 Kornea Tanjansiyel Ölçümlerinin Karşılaştırılması</b> .....	53
<b>Tablo 10 Korneal Astigmat Değerlerinin Karşılaştırılması</b> .....	54
<b>Tablo 11 RNFL Bulgularının Karşılaştırılması</b> .....	56
<b>Tablo 12 RNFL Subgrupların Karşılaştırılması</b> .....	57
<b>Grafik 1 Grupların Dağılımı</b> .....	48
<b>Grafik 2 Endotel Hücre Dansitesi Hasta Dağılımı</b> .....	51
<b>Grafik 3 Kornea Tanjansiyel Ölçümlerinin Karşılaştırılması</b> .....	54
<b>Grafik 4 Korneal Astigmat Değerlerinin Karşılaştırılması</b> .....	55
<b>Grafik 5 RNFL Değerlerinin Karşılaştırılması</b> .....	56
<b>Grafik 6 RNFL Subgrupların Karşılaştırılması</b> .....	57

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

1906 yılında Coats'ın santral retinal ve vasküler (SRVO) olan hastada, iriste yeni damar oluşumunu tariflemesinin ardından, 1928 yılında Salus iris üzerinde ki neovaskülarizasyonu histopatolojik olarak ortaya koymuştur [1, 2]. Neovasküler Glokom (NVG) terimi ise ilk defa 1963 yılında Weiss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada "Rubeotik glokom ", "Hülorojik glokom" yerine kullanılmıştır[3]. O günden sonra hızla yaygınlaşan neovasküler glokom terimi kullanımı ile birlikte yapılan çalışmaların sayısı da hızla artmaya başlamıştır.

NVG'da lokal anjiyojenik faktörlerin ön segment de artış göstermesiyle birlikte trabeküler ağ üzerinde fibrovasküler membran oluşması ve aközün dışı akımının zorlaşması ana etyolojik faktör olarak gösterilmektedir[5].

NVG sekonder oftalmolojik bir patoloji olup genellikle retina iskemisine bağlı gelişen hastalıklarda sıklıkla gözlenmektedir. Gerek sistemik olsun gerekse oküler nedenlerle olsun retina iskemisi sonrası gelişen NVG vakalarının oranı %95'in üzerindedir[4]. NVG'un en sık sebebi diyabetik retinopati olup bunu iskemik SRVO ve oküler iskemik sendrom izlemektedir[4-6].

NVG glokom tedavisinin yapı taşlarını panretinal fotokoagülasyon, ön kamaraya anti-VEGF enjeksiyonu ve intraoküler basıncı düşüren ilaçlar oluşturmaktadır. NVG'da intraoküler basınç(GİB)'in artması ile birlikte sekonder açı kapanması gelişmektedir. Sekonder açı kapanması ile birlikte oral ve topikal GİB düşürücü ilaçların yanına sıklıkla glokom cerrahisi gerekmektedir.

Korneal topografi gelişmiş cihazların, optik metodlar ve gelişmiş hesaplama yöntemlerini kullanarak ortaya çıkardığı korneal görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem sayesinde korneanın teğetsel haritaları, sagittal haritaları ve kalınlık analizinin yanında birçok korneal faktör değerlendirilebilmektedir.

Literatürde neovasküler glokomun korneal topografi bulgusu üzerine etkisini inceleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır. NVG'un görme düzeyini azaltıcı ana etkisi optik sinir başının hasarlanması olsa da, gözün bütünü üzerinde zarar verici etkileri bulunmaktadır. Biz çalışmamızda izole neovasküler glokom hastalarında NVG'un ön segment parametreleri, korneal topografi, speküler mikroskopi ve optik sinir analizi bulguları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu bulguların elde edilmesi ile birlikte, hastalarda kullanılacak sistemik ve topikal medikasyonların yanısıra hastaların geçirecekleri cerrahilerin olası komplikasyonlarının önüne geçilmesi ana amaçlarımızdandır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kornea

Kornea, göz küresinin en ön tabakası olup koruyucu rolünün yanı sıra, gözün optik gücünün ortalama dörtte üçünden sorumlu olan karmaşık bir yapıdır. Normal bir yapıdaki kornea kan damarlarından yoksun olup beslenmesi ve metabolitlerin uzaklaştırılması korneanın üst yüzeyine kaplayan gözyaşı tabakası ve ön kamarada bulunan aköz humör tarafından oksijen gradiyenti ile sağlanmaktadır. Korneanın inervasyonu trigeminal sinirin birinci dalından köken almaktadır. Subepitelyal ve stromal sinir pleksusu ile inerve olan kornea vücutta en yoğun inervasyona sahip dokudur. Bu nedenle kornea bütünlüğünü bozan korneal abrazyonlar ve keratit gibi hastalıklar yoğun ağrı, fotofobi ve refleks lakrimasyon ile kendini göstermektedir.

#### 2.1.1 Kornea Embriyolojisi

Korneanın oluşumu embriyolojik olarak gestasyonun 5-6. Haftalarında lens vezikülünün yüzey ektoderminden ayrılması ile başlar. Gelişen primitif kornea üzerinde kalan ektodermal tabaka kornea epitelini oluşturmaktadır. Gebeliğin 6. Haftasında 2 hücre sırasına sahip epitel bazal lamina üzerine doğru uzanır. Epitel tabakası endotelden dar bir aselüler boşluk ile ayrılmaktadır. Mezenşimal hücreler periferden santrale doğru 7. Hafta içerisinde yerleşirler. Mezenşimal hücreler ilerde keratosit hücrelerini oluşturacaklardır. Üçüncü ayda epitel 2-3 kat, stroma 25-30 kat keratositten oluşur. Dördüncü ayda endotel hücreleri Descemet membranını oluşturur. Bowman tabakası ise primer asellüler stromanın kalıntısıdır. Sinirler üçüncü ayın sonunda kornea stromasına, beşinci ayda ise epitele ulaşır[7].

### 2.1.2 Kornea Anatomisi

Kornea, globun yaklaşık olarak 6'da 1'ini oluşturan ve sklerayla beraber gözün dış kılıfını oluşturan optik, saydam ve damarsız bir dokudur. Sağlıklı bir kornea, gözyaşı film tabakası ile birlikte, gözün ön yüzeyinin uygun refraktif yapıda bulunmasına ve glob içi yapıların, olası enfeksiyonlara, invazyonlara ve meydana gelebilecek yapısal hasarlara karşı korunmasında önemli bir rol oynar. Erişkin bir insanda kornea ön yüzeyinde kornea çapı vertikal ekseninde 10.6mm; horizontal ekseninde ise 11.7mm'dir. Kornea arka yüzeyinde ise horizontal ve vertikal eksenler eşit çapta olup 11.7 mm'lik bir çapa sahiptir[8]. Korneanın ön yüzey eğrilik yarıçapı 7.8mm olup arka yüzeyinin eğrilik yarıçapı 6.5mm'dir. Bu değerler ise skleranın 11.5mm'lik eğrilik yarıçapı ile karşılaştırıldığında oldukça küçük kalmaktadır[9].

Korneanın ön refraktif yüzeyinin ortalama kırma gücü 43 D(Diyoptri)'dir. Kornea şekil itibari ile asferik bir optik sistem yaratacak şekilde oluşmuştur. Korneanın asferik yapısı şeklinin periferde santralden daha düz olmasından kaynaklanmaktadır. Yenidoğan döneminde, vertikal kornea çapı 10 mm ve tanjansiyel eğimi daha diktir ve bu diklik nedeniyle kırıcılık gücü yaklaşık 51 D' dir. Yaklaşık üç yaşında kırıcılık gücü 42.69 D' ye kadar iner ve sabit kalır[10].

Korneanın ön yüzeyine göre arka yüzeyinden daha eğimli olduğundan kornea kalınlığı periferden santrale gidildikçe inceler. Kornea kalınlığı midperiferde ortalama  $560 \pm 80$  mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) iken; santralde 500-520  $\mu\text{m}$  kalınlığa kadar düşer[11].

Limbus, şeffaf kornea ve opak sklera arasındaki sınırı oluşturur. Aynı zamanda limbus, aköz humör dışı akım yollarını içerir ve katarakt ve glokom gibi cerrahiler için cerrahi insizyon bölgesidir. Dışarıdan, konjonktiva ve kornea sınırında ki epitel hücreler, gerektiğinde diferansiye olabilecek özellikte olan multipotent hücrelerden oluşmaktadırlar. Aynı şekilde, kornea endoteli ve ön trabekül arasındaki iç limbal sınır bölgesinin, trabeküler zedelenmeden sonra trabeküler ağ örgüsüne doğru hareket ederek ve trabeküler ağ onarması için aktive edilmiş özel hücreleri içerdiği görülmektedir. Limbusun beslenmesi primer olarak ön siliyer arterlerden kaynaklanmaktadır. Yüzeysel dalları, limbal konjonktiva ve periferik korneayı



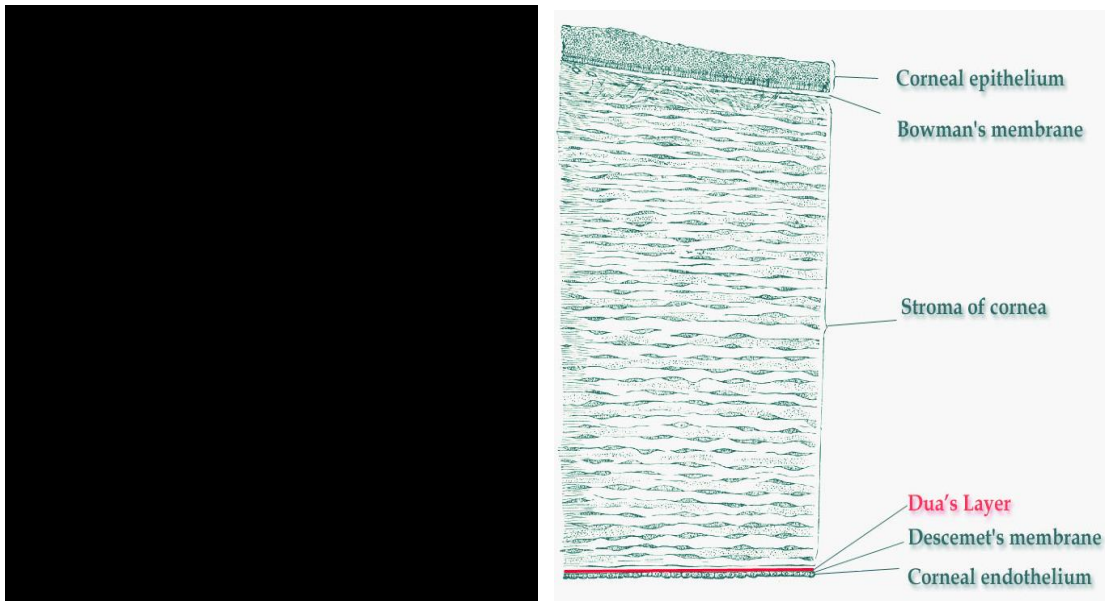
beslemek için anastomozlar oluşturur. Derin dalları, derin limbal yapıların ve anterior uveanın beslenmesine katkıda bulunur.

Normal insan korneası avasküler olsa da, sağlıklı kalması için beslenmesi ve metabolitlerin uzaklaştırılması gerekmektedir. Korneanın beslenmesini sağlayan bu bileşenler, korneanın en dış kenarındaki kapillerlerin yanı sıra, fasiyal ve oftalmik arterlerin uç dalları ve aköz humör ve gözyaşı filmi yoluyla sağlanan bileşenler olarak sıralanabilir.

Kornea, serbest sinir uçlarının sayısının fazla olmasından dolayı vücuttaki en hassas dokulardan biridir. Korneal sinirlerin tamamı trigeminal sinirin 1. Dalından köken almaktadırlar. Yüzeysel korneada sinirler, stromaya radyal olarak girer ve, bazal epitel tabakasının altında zengin bir plexus sağlamak için Bowman zarını delerek plexiform bir düzen oluştururlar. Korneal Endotel seviyesinde sinir lifi yoktur[12].

### 2.1.3 Kornea Histolojisi

Kornea histolojik olarak 6 tabakadan oluşur: Epitel, Bowman tabakası, Stroma, Descemet membranı, Dua tabakası ve Endotel



Şekil 1 Kornea Histolojik Kesiti

### 2.1.3.1 Epitel

Korneanın epitel yüzeyi dış çevreye ilk engel oluşturur ve gözün kırma gücü için kritik olan gözyaşı filmi-kornea arayüzünün ayrılmaz bir parçasıdır. Limbustan limbusta kadar aşırı homojen nonkeratinize squamöz hücreli bir dokudur.

Kornea epiteli ve üstündeki gözyaşı filmi hem anatomik hem de fizyolojik olarak simbiyotik bir ilişkiye sahiptir. Kornea epiteli ile doğrudan temas halinde olan gözyaşı filminin yapışkan tabakası, konjonktival goblet hücreleri tarafından üretilir ve gözyaşı filminin her göz kapağı hareketi ile birlikte hidrofilik yayılmasını sağlamak için kornea epitel hücresi glikokaliksiyle yakından etkileşime girer. Epitelin kendisinin bu incelikli katmana katkıda bulunabileceği, ancak bunun kanıtlanmadığı öne sürülmüştür[13]. Glikokaliksin yaralanma veya hastalıktan kaybedilmesi; gözyaşı filmi stabilitesinin kaybı ve ardından oküler optik sistemin bozulmasıyla sonuçlanır. Gözyaşı filmi, kornea yüzeyinin mikrobiyal istiladan ve ayrıca kimyasal, toksik ve yabancı cisim hasarından kaynaklanan ana koruyucusudur. Gözyaşı filmi ayrıca epitel sağlığı, çoğalması ve onarımı için kritik olan immünolojik ve büyüme faktörlerini sağlar[14].

Kornea epitel hücrelerinin ortalama ömrü 7 ila 10 gündür[15] ve rutin olarak düzenli bir şekilde involüzyon, apoptoz (programlanmış hücre ölümü) ve desquamasyon aşamalarından geçer. Bu işlem, her hafta kornea epitel tabakasının tamamen yenilenmesini sağlar; çünkü derin hücreler, yenilenmeyen yüzeysel hücrelerin düzenli, apikal yönde hareket ederek yerini alır. En yüzeysel kornea epitel hücreleri ortalama 2 ila 3 katman düz poligonal hücreden oluşmaktadır. Bu hücreler, sıralı ince bir glikokaliksik tabaka ile kaplanmış olan geniş apikal mikrovili ve mikropikallara sahiptir. Daha önce söylenildiği gibi, bu yumuşak ve net bir optik sistem için çok önemlidir.

Bu yüzey hücreleri, göz yaşının hücreler arası boşluklara girmesini engelleyen hücreler arası sıkı bağlantılara sahiptirler. Bu nedenle epitel yüzeyin sağlıklı olduğu rose-bengal, fluorescein gibi boyaları tutmaması ile klinik olarak gösterilebilir. Bu bariyer ayrıca toksinlerin ve mikropların daha derin kornea tabakalarına girmesini

önler.

Yüzeyel hücre tabakasının altında ve epitelin en derin bazal tabakasının hemen ön tarafında suprabasal veya kanat hücreleri bulunmaktadır. Bu katman 2 ila 3 hücre derinliğindedir ve üstte bulunan yüzeysel hücrelerden daha az düz olan ancak benzer sıkı lateral hücreler arası bağlantılara sahip olan hücrelerden oluşur.



## Şekil 2 Kornea Epitelyal Hücre Kesiti

Kornea epitelinin en derin hücresel tabakası, yaklaşık 20 mm yüksekliğinde tek bir hücre sütunu epitel tabakası içeren bazal tabakadır. Kök hücrelerin ve geçici kuvvetlendirici hücrelerin yanı sıra, bazal hücreler, mitoz yapabilecek tek korneal epitel hücreleridir[16]. Kanat ve yüzeyel hücrelerin kaynağıdır ve zonula adherensleri ile karakterize lateral hücreler arası birleşimlere sahiptirler. Bazal hücreler, hemidesmosomlar ile altta yatan bazal membrana bağlanır. Bu güçlü bağlanma, epiteli altta yatan kornea katmanlarından ayırmayı önleyen yapıdır. Bu bağlanma sistemindeki anormallikler klinik olarak tekrarlayan kornea erozyonu sendromları veya iyileşmeyen epitel defektleri ile sonuçlanabilir. Yeni bir kornea epitelinin önemli bir kaynağı olarak hizmet veren epitel kök hücreleri, limbal basal epitelde bulunmaktadır. Hücreler merkezi korneaya göç ettiklerinde, geçici kuvvetlendirici hücrelere (çoklu ancak sınırlı hücresel bölünme yapabilen hücreler) ve

bazal hücrelere farklılaşırlar[17].

Yaklaşık 0.05 mm kalınlığındaki epitelyal bazal membran, tip IV kollajen ve bazal hücreler tarafından salgılanan laminin içerir. Hasar görmüşse, fibronektin seviyeleri artar ve iyileşme süreci 6 hafta kadar sürebilir. Bu süre zarfında, altta yatan yeni farklılaşan epitel hücreler arasında ki bağlar, dengesiz ve zayıf olma eğilimindedir.

### **2.1.3.2 Bowman Tabakası**

Bowman tabakası (Bowman membranı) stromanın üzerinde uzanır ve gerçek bir membran olmayıp, stroma'nın en ön bölümünün aselüler kondensatıdır. Bu düz tabaka yaklaşık 15 mm kalınlığındadır ve korneanın şeklini korumasına yardımcı olur. Bozulduğunda, yenilenmez ve bir yara izi oluşturabilir. Epitel bazal membranı ile bowman tabakası arasında sıkı bir bağlantı mevcuttur[8]. Aselüler yapıda olup mevcut olan tip 1 ve tip 3 kollajenleri düzensiz yapıda bulunmaktadır[18]. Yine bowman tabakasının yapısında mevcut olan tip 4 ve tip 7 kollajenler komşu yapılarla bağlantı oluşturmada kullanılmaktadırlar. Bowman tabakasında bulunan kollajenler stromada ki keratositler tarafından sentezlenir. Bowman tabakasının tümör ve enfeksiyonun derin katlara ilerlemesini engelleyen bir bariyer görevi olduğu düşünülmektedir.

### **2.1.3.3 Stroma**

Stroma tek başına tüm kornea kalınlığının %90'ını oluşturmaktadır. Büyük bir kısmı kollajen lamellerinden ve ara maddeden oluşmakla beraber kollajen üreten keratositleri de yapısında bulundurmaktadır. Korneanın ana destek dokusu olan stroma kollajen lifleri sayesinde sağlam, ve bu liflerin düzenli dizilimi sayesinde ise saydam bir yapıdadır. Stromanın yapısı içinde bulunan 200-250 adet tip 1 kollajen lifi limbustan limbusa birbiri ile dik açı ile yerleşmiş bir şekilde bulunmaktadır[19, 20]. Korneanın dayanıklılığını sağlayan esas kollajen tip 1 kollajen olup, özgün sıkı yapısını korumak için tip 5 kollajen ile heterodimerik bir komplekse ihtiyacı vardır[21-23]. Kornea ödemi sırasında stroma içerisinde biriken sıvının kollajen fibrilleri arasına girmesi ve düzenli yapıyı bozması ile birlikte korneal bulanıklık gelişir. Stromanın Ara

dolgu maddesi glikozaminoglikanlar(GAG) olup kollajen lamellerinin düzgün dizilimini destekleyerek kornea saydamlığına katkı sağlar. GAG ayrıca korneanın %78 su içeriğini temin etmektedir.

Stroma içerisinde bulunan Keratositlerin görevi proteoglikanları ve kollajenleri sentezlemektir. Keratositler daha çok arka stromada yer alarak hücre yapısı içerisinde bol miktarda golgi, mitokondri, granüllü endoplazmik içermektedirler. Stromanın hasarlanması durumunda yenilenme kabiliyeti olmamasından dolayı skar ile iyileşmektedir[24].

Korneanın şekli ve kurvatürü, biyomekanik yapısı ve çevresel etmenler sayesinde korunur. Korneanın şeklinin korunabilmesinde en önemli faktörlerden bir tanesi stromanın desteğidir[25]. Stromanın ara destek maddeleri ve kollajenler sayesinde daha dayanıklı olması kollajen liflerinin dizilimi sayesinde mümkün olabilmektedir. Epitelyal bariyerler, endotel pompasının düzgün çalışıyor olması ve kollajen liflerinin düzenli yapısı sayesinde stroma hidrasyona dayanıklı bir yapıdadır ve katlantı oluşumuna karşı direnç ortaya koymaktadır[26, 27].

### **Şekil 3 Korneanın Biyomekanik Yapısı**

### 2.1.3.4 Dua Tabakası

Dua tabakası Dua ve arkadaşlarının 2013 yılında tanımladığı descemet membranının üzerinde uzanan bir tabakadır. Dua tabakası aselüler güçlü bir tabakadır. Bu tabaka, Big Bubble(BB) tekniği ile yapılan cerrahilerde son keratosit sırası boyunca ayrılmaktadır. Dua tabakasının tanınmasının, posterior kornea ameliyatlarının başarısında ve akut hidropslar, Descematosel ve Pre-Descemet'in distrofilileri gibi posterior kornea patolojilerinin anlaşılması üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir[28].

### 2.1.3.5 Descemet Membranı

Descemet Membranı endotel ile dua tabakası arasında bulunan ve endotelin bazal membranı olarak kabul edilen ve 10 µm kalınlığında olan bir tabakadır. Stroma arasında ki bağlar bowman tabakası ile stroma arasında ki bağlar kadar güçlü değildir. Çünkü stromadan uzanan kollajen fibriller sadece 0.16 ila 0.21µm derinliğe kadar penetre olmuştur. Korneadan limbusa doğru uzanarak iridokorneal açıda Schwalbe hattını oluşturmaktadır. Yaş ilerledikçe descemetin kalınlığı artmaktadır. Endotel hücrelerinin patolojilerinden etkilenmektedir. Descemetin yapısında laminin ve tip IV kollajen bulunmaktadır ancak bir miktarda fibronektin de bulunmaktadır. Descemet membranının zarar görmesi durumunda aköz hümör ile stroma arasında ki denge bozularak stromada ödem oluşmaktadır. Bu durum sıklıkla ileri evre keratokonus hastalarında görülmekte olup ani gelişen korneal hidropsun oluşmasında ki temel mekanizmadır. Yenilenme yeteneği olmamakla birlikte zarar görmesi durumunda endotel hücreleri hasarlı bölgeye migrasyon göstererek defekti kapatırlar ancak kollajen liflerin yapısı bozulduğu için korneal şeffaflık kaybı oluşmaktadır[29].

### 2.1.3.6 Endotel

Doğumda endotelin kalınlığı yaklaşık olarak 10 µm'dir[30]. Sağlam insan endoteli, arka taraftan bakıldığında bal peteği benzeri bir mozaik gibi görünen tek katlı

bir tabakadır. Hücreler doğumdan itibaren yassılaşıma süreçlerine devam ederler ve kalınlıkları 4  $\mu\text{m}$ 'ye ulaştığında kalınlığı sabit kalmaktadır. Endotelin arka yüzü villüs yapısından yoksun olup sadece epitelooid karakterli bazı patolojik değişikliklerde villuslar bulunabilir.

Bitişik hücreler, interdijitasyonlara, lateral sınırları boyunca gap ve tight junctionlara sahiptirler [31]. Hücrelerin lateral sınırları yüksek miktarda Na-K ATPaz pompası içermektedir[32]. Endotelin bazal yüzeyi Descemet membranına yapışmayı sağlayan çok sayıda hemidesmosom içerir.

Endotel hücre yoğunluğu ve topografisi yaşam boyunca değişmeye devam etmektedir. Hayatın İkinci ila sekizinci dekatları boyunca hücre yoğunluğu 3000-4000 hücre/ $\text{mm}^2$ 'den yaklaşık 2600 hücre/ $\text{mm}^2$ 'ye düşer ve altıgen hücre yüzdesi yaklaşık %75'ten yaklaşık %60'a düşer[33]. Merkezi endotel hücre yoğunluğu sağlıklı kornealarda yıllık ortalama % 0.6 gibi bir düşüş göstermektedir[34]. Endotelial pompanın sağlıklı çalışması sonucunda stroma su seviyesini korur (%78 su içeriği)[35].

Araştırmacılar kornea endotelinin aktiviteleri ile ilgili olarak enerji gerektiren ve gerektirmeyen yolların mevcudiyeti ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürmüşlerdir. Enerji gerektiren yollar hücre içi ve endotel membranına bağlı iyon transport sistemleri olarak söylenebilir ki bu sayede stroma ve aköz humör arasında ozmotik gradient sağlanır. En önemli iki iyon transport sistemi membrana bağlı Na - K - ATPaz pompası ve hücre içi karbonik anhidraz enzim sistemidir[36]. Her iki iyon transport sisteminde de stromadan aköz hüme aktif bir iyon akışı mevcuttur. Endotelin bariyer fonksiyonu, ozmotik gradyenti oluşturmak için gerekli olan iyon akışını sağlayan ve bir dereceye kadar geçirgen olması bakımından benzersizdir.

Endotel hücre sayısının 500 hücre/ $\text{mm}^2$ 'nin altına düşmesi stromal ödem gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Endotel sayısının azalmasıyla birlikte endotel fonksiyonunu bozulmasının ana nedeninin endotel hücre morfolojisinin değişmesi olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerinin sayısı yaş,

travma, inflamasyon ve diğerk hastalık süreçleriyle (Fuchs endotel distrofisi vb.) azalır, fakat geri kalan hücreler dejenere olmuş endotel hücrelerinin alanına doğru migrasyon gösterme kapasitesine sahiptir. Bu işlem gerçekleştikçe, kalan hücrelerin boyutları büyür (polimegatizm) ve altıgen şekillerini (pleomorfiz) kaybederler [37, 38].

Endotel fonksiyonunu değerlendirmek için pakimetri yöntemi ile korneal kalınlık ölçümü ve speküler mikroskopi ile endotel hücrelerinin şekil, sayı ve morfolojik olarak incelenmesi in vivo olarak yapılabilmektedir. Pakimetri cihazı korneanın kalınlık değerlerini vererek endotel fonksiyonunu değerlendirmemize yardımcı olmaktadır. Sağlıklı kornealarda santral korneal kalınlık ortalama 550µm olup periferde doğrudan doğruya kalınlaşmaktadır ve en kalın değerine limbus bölgesinde ulaşmaktadır. Pakimetri cihazları ölçümü ultrasonik veya optik prensipleri kullanarak yapabilirler. Kornea kalınlığı diüurnal olarak değişebilmektedir. Uykudan yeni kalkmış insanlarda kornea daha kalın olarak ölçülebilmektedir. Buna sebep olarak ise gece uykuda metabolik aktiviteleri yavaşlayan kornea endotel hücreleri ve göz kapaklarının kapalı olmasından dolayı azalan gözyaşı buharlaşma seviyeleri gösterilmiştir. Kornea endoteli yeterli fonksiyonu gösteremeyen hastalarda gece boyunca kornea kalınlığı belirgin miktarda artar ve sabah daha fazla olan ve gün içerisinde giderek azalan bir görme bulanıklığına neden olur.

Endotel fonksiyonunu değerlendirebilmek için şüphesiz ki en değerli yöntem speküler mikroskopidir. Speküler mikroskopi sayesinde endotel hücre fotoğrafları çekilebilmekte ve dijital ortamda analiz edilebilmektedir[39]. Konfokal mikroskopi ise korneal ödem mevcudiyetinde speküler mikroskop ile görüntü almaya elverişli olmayan kornealarda oldukça faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Konfokal mikroskopi sayesinde korneal opasitelerden etkilenmeden korneanın tüm tabaklarını invivo olarak görüntüleme imkanımız bulunmaktadır[40, 41]. Gerek speküler mikroskopi olsun gerekse konfokal mikroskopi olsun her iki yöntemde de endotel fonksiyonunu sağlıklı bir şekilde değerlendirecek verilere ulaşmamız mümkündür.



#### Şekil 4 Kornea Endotelinin Speküler Mikroskop Görüntüsü

### 2.2 Aköz Humör

Aköz humör (AH), gözün ön segmentindeki avasküler dokuları destekler, göz içi basıncını korur ve potansiyel olarak oküler hastalıkların patogenezi etkiler. Aköz humör (AH), gözün ön segmentini dolduran ve lensi, irisi ve kornea endotelini çevreleyen berrak bir sıvıdır. Siliyer cisim tarafından salgılanır ve çevrelediği dokuları beslemek, avasküler dokulardan atıkları uzaklaştırmak ve aynı zamanda korneanın dışbükey şeklini koruyan göz içi basıncı oluşturmak gibi görevleri vardır. Gözün şeklini ve optik özelliklerini koruyabilmek için bu GİB'ına ihtiyacı bulunmaktadır. Aköz humör, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında antioksidan özelliklere ve immün cevap rollerine sahiptir. Bununla birlikte, bu işlevleri yerine getirmekten sorumlu olan proteinler büyük ölçüde bilinmemektedir. Aköz humör belirli miktarlarda salgılanmakta ve salgılandığı kadar trabeküler ağdan dışa akım yolu ile atılmaktadır. Üretim ve atılım arasında ki bu denge GİB'ını oluşturmaktadır[42].

Aköz humör, yapıları tam olarak bilinmemekle beraber plazmadan yaklaşık 20 kat daha az protein içermektedir. Bu sayede oküler şeffaflık sağlanmakta olup ön kamara da protein ve hücre miktarının artmasına neden olan patolojiler aköz humör şeffaflığını etkilemektedirler. Aköz humörde bulunan diğer bileşikler, glukoz, büyüme faktörleri[43], nöroendokrin sinyal faktörleri, albumin, transferrin, laktat, antitripsin, antioksidanlar, immünoglobülinler ve anti-anjiyojenik proteinlerdir[44].

Normal aköz humör üretim miktarı dakikada yaklaşık olarak 2-3  $\mu$ l'dir. Aköz humör siliyer cisimden üretildikten sonra sırasıyla, arka kamara, pupil yoluyla ön kamara ve trabeküler ağ aracılığıyla Schlemm kanalı ile toplayıcı kanallar yolunu kullanarak sürekli bir sirkülasyon oluşturmaktadır.

### 2.2.1 Aköz Humör Üretimi

Aköz Humörün üretimi siliyer cisimlerde gerçekleşmekte olup oldukça kompleks bir yapıdadır. Üretim aşamasında üç farklı mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir.

- Aktif taşıma
- Ultrafiltrasyon
- Diffüzyon

Aköz humör ile ön segment yapıları olan kornea, lens, iris ve siliyer cisim arasında konsantrasyon ve osmotik gradiyent farkına bağlı gelişen difüzyonun aköz humör içeriğini etkilemektedir ama direk olarak üretime katkısı bulunmamaktadır.

Aköz Humör yapımı temel olarak siliyer cisimde yer alan kapillerlerden siliyer epitel stromasına pasif ultrafiltrasyon ile plazma geçişi ve ardından siliyer epitel hücrelerinden arka kamaraya doğru olan enerji bağımlı aktif sekresyondur. Plazma proteinlerinin yaklaşık olarak %60'ı pasif ultrafiltrasyon ile birlikte stromaya ulaşır. Nonpigmente siliyer cisimler arasında ki sıkı bağlantılar sayesinde bu proteinler direkt olarak aköz humöre geçememektedir. Pigmente siliyer cisim hücrelerinden Na-K ATPase pompa sistemi ile aköz humör arka kamaraya aktif olarak sekrese edilmektedir. Gradiyent farkına bağlı olarak bikarbonat ve klor iyonları da sodyum ile birlikte aköz humöre sekrese edilirler. Sodyum ve iyonların arka kamaraya geçmesi ile birlikte oluşan osmotik gradiyent farkı sayesinde stromal alandan ön kamaraya doğru sıvı geçişi gerçekleşir. Aköz üretim miktarında cinsiyet faktörü rol oynamamaktadır ancak yaşa bağlı olarak ilerleyen dekatlarda aköz üretimi yaklaşık olarak %30 oranında azalmaktadır. Aköz humör üretimi diurnal varyasyon göstermektedir gece

metabolizmanın yavaşlamasından dolayı 1.2 µl/dk'ya düşerken gün içerisinde 3 µl/dk değerlerine ulaşabilmektedir[45].

### 2.2.2 Aköz Humör Dışa Akım Morfolojisi

Aköz humör siliyer cisimde ki pigmentsiz epitel hücrelerinde üretilerek aktif olarak arka kamaraya geçtikten sonra iris arka yüzeyinden pupile ulaşır ve oradan ön kamraya geçiş yapar, buradan da sırasıyla trabeküler ağ, schlemm kanalı, intraskleral ve ekstraskleral venlerle gözü terk eder[46]. Ön kamarayı 360 derece çevreleyen trabeküler ağ üçgen bir yapıda olup kama benzeri bir şekle sahiptir. Trabeküler ağ üçgeninin tabanında iris bulunmakta olup apeksinde ise swalbe hattı bulunmaktadır. Trabeküler ağ 3 komponentden oluşmaktadır. Bu yapılar sırasıyla uveal tabaka, korneaskleral tabaka ve jukstakanaliküler tabaka olarak isimlendirilmektedir.[47]. Bu tabakalar ön kamaradan limbusa doğru üveal, korneaskleral ve jukstakanaliküler tabaka olarak sıralanmaktadır. Uveal ve korneaskleral tabakalar tek katlı trabeküler hücrelerden ve bu hücrelerin bazal laminasından meydana gelmekte iken, jukstakanaliküler tabaka ince endotel hücreleri ve kısmen mevcut olan bazal laminadan oluşmaktadır. Trabeküler ağın arkasında bulunan toplayıcı kanal olan schlem kanalı ise tüp benzeri bir yapı olup iç kısmında vokuollü endotel hücreleri oluşturmaktadır, schlem kanalının dış kısmını ise kısmen devamlı bazal lamina oluşturmaktadır. Schlem kanalının yapısında bulunmakta olan voküollü endotel hücreleri aköz humörün dışa akım morfolojisinde çok önemli bir rolü mevcuttur. Bu dev voküoller sayesinde lümen içi endotel hücrelerinde gerilim oluşturmakta olup akım regülasyonunda çok önemli rol oynamaktadırlar[47]. Vokuoller aköz humörün transselüler olarak hareketine yön verdikleri gibi gerekli hallerde asayılarını artırarak akıma yön verebilmektedirler[48]. Ana aköz humör akım yolu trabeküler ağ olmakla birlikte aköz humörün %25'i uveaskleral yoldan dışa akım yapmaktadır. Trabeküler ağın tıkanması veya GİB'ını artıran başka patolojiler ile birlikte uveaskleral yolun dışa akım oranı %42'ye kadar çıkabilmektedir [49].

Aközün dışa akımındaki en önemli direnç noktaları jukstakanaliküler tabaka ve schlem kanalının iç duvarıdır. [50]. Schlem kanalının iç duvar yapısındaki dev

vakuol formasyonu ve bu endotel hücreleri arasında ki sıkı bağlantılar aköz humör dışı akım morfolojisinde rol oynayan önemli faktörlerdir. Trabeküler ağ birçok yöntem ile aköz humör akımını kontrol edebilmektedir. En önemli mekanizmalardan bir tanesi trabeküler ağ endotel hücreleri tarafından salınan ligand/vazoaktif sitokinler ile birlikte schlem kanalında bulunan endotel hücrelerinin geçirgenliğini artmasıdır[51]. Trabeküler hücreler fagositik fonksiyona sahip olup trabeküler ağ üzerinde ki endojen ve ekzojen maddeleri sindirebilmektedirler. Bu önemli fonksiyon sayesinde trabeküler ağ arasında tıkanıklığa neden olabilecek maddelerin birikimi engellenmektedir. Tüm mekanizmalar içerisinde aközün dışı akım morfolojisinde en önemli yol schlem kanalı iç duvarında bulunan voküollü endotelleri üzerinden aköz humörün dışı akım yoludur.

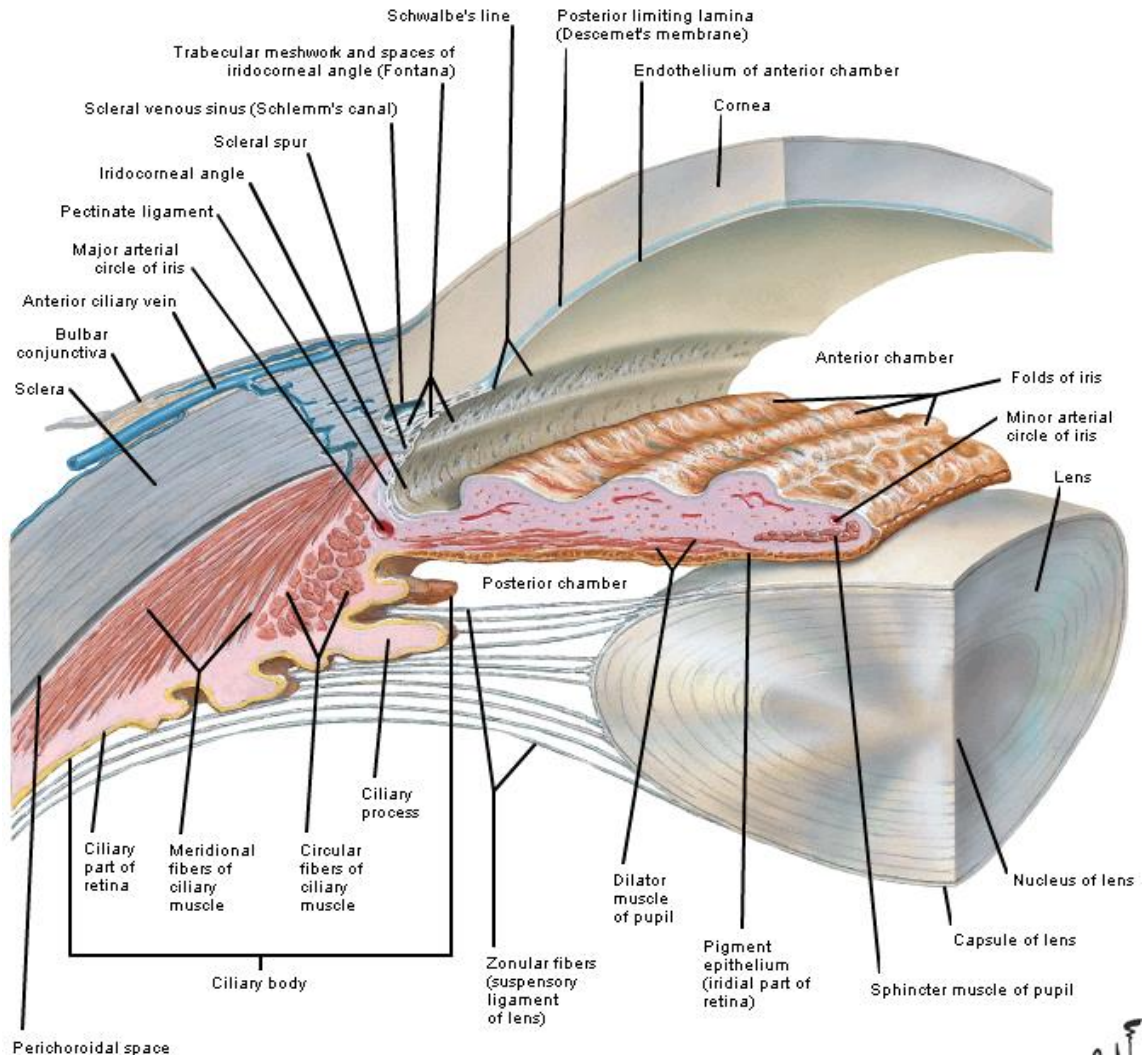


**Şekil 5 Aköz Humör Dolaşımı**

### 2.3 Ön Segment Anatomisi

Lens ile kornea arasında yer alan bölümdür. Ön kamara ve arka kamara olarak ikiye ayrılır. Aköz humörle doludur. Lensin ön yüzüyle irisin arka yüzü arasında Arka Kamara, İrisin ön yüzüyle Kornea arasına ise Ön Kamara adı verilir. Arka Kamarada Arka tarafta lens, corpus vitreum, proc. siliaris ve zinn lifleri önünde ise iris ve pupilla bulunur. Ön kamara önde kornea endoteli iris ön yüzeyi ve santralde pupilla ile çevrelenmektedir. Sağlıklı bir insanda ortalama derinliği 3mm civarındadır. İridokorneal açısı iris ve korneanın birleşme yerinde ki açısı olup aköz humorün başlıca drenajı açısı yapıları sayesinde olmaktadır. Açının eksternal kısmı kornea ve skleranın birleşme yeri olup limbus olarak isimlendirilmektedir.

Limbus bölgesi korneadan opak skleraya geçiş bölgesi olup korneaskleral birleşim bölgesidir. Descemet membranının periferde sonlandığı bölgede schwalbe hattı bulunmaktadır. Limbus schwalbe hattından yaklaşık 1,5mm posteriora doğru uzanmaktadır. Cerrahi olarak mavi limbus olarak adlandırılan bölge trabeküler ağda sonlanmaktadır. Posteriorunda bulunan opak bölge ise skleral mahmuzda sonlanmaktadır. Arkadaki opak kısım ise skleral mahmuza ulaşır. Limbusun iç yüzeyinde trabeküler ağ ve buna bağlı schlem kanalı bulunmaktadır. İnternal sulkusun posterioru skleral mahmuza oluşturmaktadır.



Şekil 6 Ön segment anatomisi (Netter Anatomi Atlası)

### 2.3.1 Siliyer Cisim

Siliyer cisim anteriorunda iris posteriorunda ise ora serrata ile ilişkili bir yapıdır. Üveal yapı olarak sınıflanan siliyer cisim koroid ve irisin arasında yer almaktadır. Siliyer cismin yaklaşık uzunluğu 6-7mm olup koyu kahverengi bir görünümündedir. ' kısımdan oluşmaktadır. Bu kısımlara pars plana ve pars pilikata adı verilmektedir. 4mm'lik arka kısmı Pars plana olarak adlandırılmaktadır. Pars pilikata ise siliyer cismin önünde ki siliyer çıkıntıları içeren damarsal dokudur. Siliyer cismin yapısında epitel hücreleri, siliyer kas ve stroma bulunmaktadır.

Siliyer cismin arka kamara ile komşu yüzetini iki katlı epitel oluşturmaktadır. Pigmentli epitel bazal lamina üzerinde yer alan kübik hücrelerden oluşmaktadır ve arka kısımda stromal tarafta yer almaktadır. Pigmentli epitelin stoplazmasında çok sayıda melanin granülü bulunmaktadır ve bu sayede pigmentli görüntüsüne sahiptir. Pigmentsiz epitel ise arka kamara ile pigmentli epitel arasında bulunmaktadır. Hem pigmentli hem de pigmentsiz epitel hücrelerin apikal yüzeylerinde ve ayrıca pigmentsiz epitel hücrelerinin epitel hücreleri arasında mevcut olan sıkı bağlantılar kan aköz bariyerini oluşturmaktadırlar.

Siliyer cismin yapısında bulunan siliyer kas 3 tabakadan oluşmaktadır. Longitudinal lifler en dış kısımda olup siliyer cisim ve sklera arasında ki tek bağlantı noktası olan skleral mahmuza yapışmaktadırlar. Longitudinal kaslar kasıldığında intertrabeküler alan ve schlem kanalı genişleyerek aközün dışa akımı kolaylaşmaktadır. Orta tabakada radyal lifler bulunmaktadır ve radyal lifler stroma içerisinde sonlanmaktadırlar. En altta ise sirküler kas lifleri bulunmaktadır. Stromanın yapısında başlıca kollajen fibriller, fibroblastlar ve kapiller ağ bulunur. Siliyer cisim bol kanlanan bir doku olup beslenmesini ön siliyer arter ve arka uzun siliyer arter sağlamaktadır. Limbus hizasında sklerayı delerek gelen ön siliyer arterler ve nazal ve temporalden gelen arka uzun siliyer arterler iridokorneal açılı hizasında anostomoz yaparak "irisin majör arteriyel halkasını" oluştururlar. Bu yapıdan çıkan arteriyoller ise siliyer cismin beslenmesini sağlamaktadır. Bu bölgede mevcut olan endotel pencereci kapiller ağ sayesinde madde alışverişi çok hızlı bir şekilde gerçekleşmekte ve bu mekanizma aközün oluşumunda oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Venöz drenaj ise

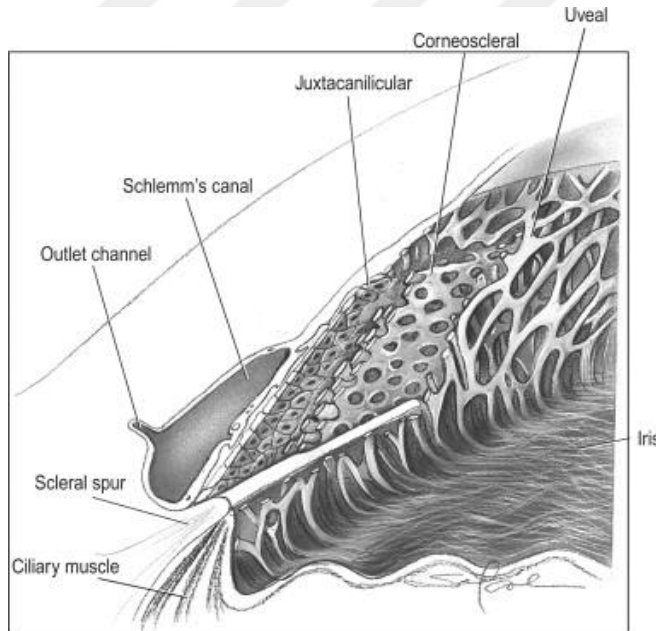
çoğunlukla vorteks venlerine doğru olmaktadır[52, 53].

### 2.3.2 Trabeküler Ağ

Schwalbe hattının hemen altında yer almaktadır. Skleral sulkusun içerisinde yer alan toplayıcı schlem kanalının emen önünde yer alan trabeküler ağ incetabakalrđn oluşmaktadır. Trabeküler ağ hücrelerinin aynı zamanda fagositoz özellikleri bulunmaktadır. Trabekülositler büzülüp genişleyerek aközün dışa akım direnci üzerine primer etkilidirler. Trabeküler ağ kama benzeri bir yapıda olup üçgen şekillidir. Bu üçgenin üst kısmını Schwalbe çizgisi ve tabanını ve skleral mahmuz ve siliyer cisim oluşturur. Trabeküler ağın bir kısmı skleral mahmuzun posterioruna kadar uzanır.

Trabeküler ağ üç kısımdan oluşmaktadır:

- İç üveal kısım
- Dış korneaskleral ağ
- Jukstakanaliküler doku



**Şekil 7 Trabeküler Ağ**

#### 2.3.2.1 Üveal Trabeküler Ağ

Üveal ağ en iç kısımda bulunmakta olup ön kamara komşuluğunda bulunur. Diğer trabeküler ağ komponentlerine göre daha az elastik lif içermektedirler ancak bu bölgede ki trabeküler porlar korneaskleral ağda ki porlara göre daha büyük ve sirküler yapıda bulunmaktadır. Üveal ağ yapısında ki trabeküositler genellikle pigmente epiteli içermektedir.

### **2.3.2.2 Korneaskleral Ağ**

Korneaskleral ağ trabeküler ağın ortasında yer almaktadır. Bu tabaka lamina r olarak düzenlenen ince yatay ve porlu bağ dokusu yapılarından oluşmaktadır. Her bir trabeküler tabaka, yapısında çok fazla pinositik vezikül bulduran tek katlı trabeküositlerle kaplanmıştır. Bu hücrelerin bazal laminası, trabeküler tabakaların dış korteksini oluştururken, iç kısmı kollajen ve elastik liflerden oluşmaktadır. Uveal ağda elastin merkezde, kornea-ağda ise merkezin çevresinde bulunur. Ağdaki elastik doku, siliyer kas kasılması gibi ağı deforme eden durumlarda ağ yapısının korunmasını sağlar.

### **2.3.2.3 Jukstakanaliküler Doku**

Bu endotel ağı, Trabeküler ağın eniç tabakası olarak konumlanmıştır ve schlem kanalı endoteli ile komşudur. Perikanaliküler bağ dokusu gevşek, çok katmanlı bir ağ yapısında bulunmaktadır. Bu hücreler, en genişleri 10 µm genişliğinde olan ve aközün Schlemm kanalının endotel tabakasına akmasına izin veren boşluklar içerir. Jukstakanaliküler doku aközün dışa akımında ki en büyük dirençten sorumludur. Bu bölgede ki porlar trabeküler ağın yapısında bulunan en dar porlardır. Hücre dışı proteoglikanlar ve glikoproteinlerde aköz akımına karşı direnç oluşturmaktadırlar.

### **2.3.3 Skleral Mahmuz**

Trabeküler ağın altında yer almaktadır. ve skleranın anteriordaki en uç noktasıdır. Önünde trabeküler ağ ve arkasında siliyer cismin longitudinal kaslarına yapışmaktadır.

### **2.3.4 Schwalbe hattı**



Korneada bulunan descemet membranının periferde 360 derece sonlandığı 50–150 µm kalınlığındaki gri-beyaz çikintıdır. Gonyoskopik inceleme sırasında kornea ve trabeküler ağ arasında ki sınırı oluşturmaktadır.

### **2.3.5 Schlemm kanalı**

Schlem kanalı trabeküler ağın jukstakanaliküler tabakası komuluğunda bulunan skleral sulkusa yerleşmiş sirküler bir kanal görünümündedir. İ duvarını oluşturan endotelial hücrelerde vakuoller mevcuttur. Schlem kanalının çapı yaklaşık 350 µm'dir. Schlemm kanalının yapısında bulunan dev aközün dışa akımını sağlamaktadır. Bu vakuoller sayılarını ve boyutlarını değiştirebilme özellikleri sayesinde GİB değişikliklerine yanıt verebilmektedirler. Schlem kanalı aracılığı ile aköz humör spiskleral damarlara geçiş yapmaktadır.

### **2.3.6 Toplayıcı kanallar (Episkleral aköz venleri)**

Schlem kanalının etrafını saran damar sistemidir. Schlem kanalına ulaşan aköz humörü toplayarak konjonktiva damarlarına boşaltırlar. Yaklaşık olarak 25-30 adet toplayıcı kanal, Schlemm kanalından çıkararak episkleral, derin ve midskleral venöz pleksusa drene olur. Bu kanallardan yaklaşık 8 kadarı direkt olarak episkleral venöz pleksusa dökülür.

## **2.4 Optik Sinir Başı**

### **2.4.1 Optik Sinir Başı Anatomisi**

Retinanın gangliyon tabakasından toplanarak optik sinir başına gelen 1.2 milyon civarında akson birlikte optik siniri oluşturmaktadır. Fundus muayenesinde optik disk olarak gözlenen bölge gangliyon hücre aksonlarının içinden geçtiği lamina cribrosanın göz içine bakan yüzeyi olarak tanımlanmaktadır. Optik sinirin sklera içerisinde kalan tüm bölümleri ise optik sinir başı olarak isimlendirilmektedir. Optik sinir başı seviyesinde ligodendrositler aksonların myelin kılıfını oluşturumaktadırlar. Yine aynı seviyede astrositler ise aksonlara mekanik destek sağlayarak optik siniri

yaklaşık 1000 demete ayırırlar[54, 55]. AStrositler sayesinde optik sinir lamina cribrosa seviyesinde yaklaşık 250 civarında delikten geçerek globu terkederler. Optik sinirin dikey çapı 1,90 mm, yatay çapı ise 1,75 mm civarındadır. Optik sinir başı çok çeşitli kişisel varyasyonlar gösterebilmektedir[56]. Optik sinir başı 4 tabaka halinde incelenmektedir.

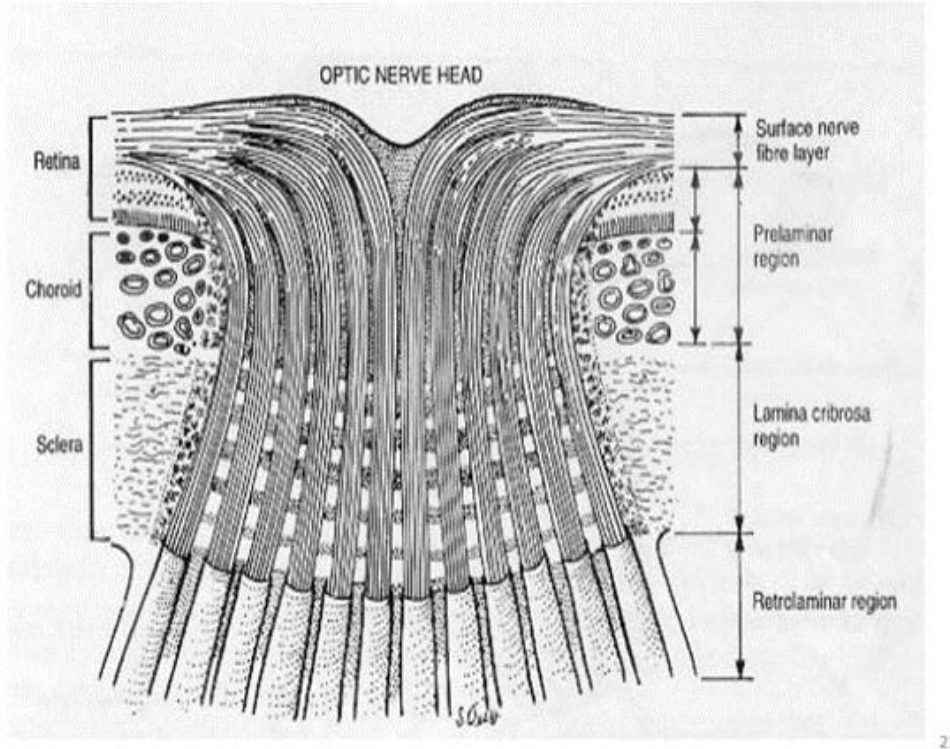
1. Yüzeyel Sinir Lifleri Tabakası
2. Prelaminer Bölge
3. Lamina Skleralis
4. Retrolaminer Bölge



### **Şekil 8 Normal Optik Sinir Başı**

#### **2.4.1.1 Yüzeyel Sinir Lifleri Tabakası (Lamina Retinalis)**

Optik sinir başının göz içinde bulunan tabakasıdır. Retinaya paralel seyretmekte olup vitreustan internal limitan membran sayesinde ayrılır. Bu bölgede aksonlar miyelinsiz olarak bulunmaktadır.



**Şekil 9 Optik Sinir Başı Anatomisi**

#### **2.4.1.2 Prelaminer Bölge (Lamina Choroidalis)**

Optik sinir başının koroid ile aynı seviyede bulunan tabakasıdır. Bu bölgede destek dokularının oranı artmıştır

#### **2.4.1.3 Lamina Skleralis (Lamina Cribrosa)**

Bu tabaka sklera ile aynı seviyede bulunmaktadır. Optik sinir globa lamina cribrosada mevcut olan 200-300 adet delikten geçerek girer. Aynı sklerada olduğu gibi bu tabakada da sert bağ dokusu ve bol miktarda elastik lif bulunmaktadır. Lamina cribrosa özel bir ekstraselüler matrikse sahiptir. Bu tabakada kollajen tip 1, 2, 3, 4, 5, 6, laminin, elastin ve fibronektin bulunmaktadır. Göz içi basıncının artması ile birlikte bu matrikste anormallikler oluşmakta olup, bu değişiklikler glokomatöz hasarın oluşmasında rol oynayan faktörlerden birisi olarak değerlendirilmektedir. [57].



**Şekil 10 Lamina Cribrosa Elektron Mikroskopi Görüntüsü**

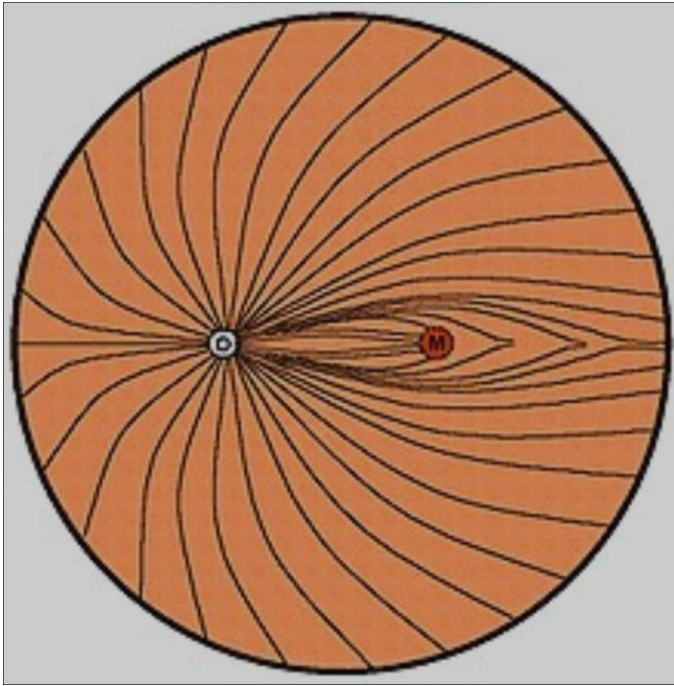
#### **2.4.1.4 Retrolaminer Bölge**

Optik sinir lifleri lamina cribrosadan ayrıldıktan hemen sonraki bölgenin adıdır. Bu bölgede oligodendrositler optik sinir etrafında miyelin kılıf oluşturmaktadırlar. Ayrıca bu bölgede oligodendrositlerin sayısı astrositlerden daha fazladır[58].

#### **2.4.2 Retina Sinir Lifleri Tabakası (RNFL)**

Retina sinir lifi tabakası, astrositler tarafından çevrelenmiş retina ganglion hücresi aksonları, retina damarları, astrositler ve Müller hücrelerinden oluşur. Sinir lifi tabakası aksonların optik sinire uzanımları açısından kendine has bir patern göstermektedir. Optik sinir başına göre nazaldan gelen lifler optik diske doğrudan girerken, temporal bölgeden gelen lifler ise foveanın etrafından dolanarak optik diske ulaşırlar. Perifer retinadan gelen lifler optik diskin periferinde, santral retinadan optik diske gelen lifler ise diskin santrale daha yakın seyrederek[59, 60]. Optik diske glokomatöz hasarlanma meydana geldiğinde Cup'ın genişlemesiyle birlikte görülen tipik galokomotoz sakotom bu yerleşimden kaynaklanmaktadır. Optik sinir başında nöral rim inferior ve süperiorda daha kalın, nazal ve temporalde daha incedir. Retinda

inferior temporal arkuat lifler daha yoğun olmaları nedeniyle süperior temporal arkuata göre daha iyi gözlenmektedir. Temporel arkuat glokomatöz hasara en hassas bölge olup hasar ilk olarak bu iki bölgede kendini göstermektedir.[61, 62]. Müller hücreleri retinanın iskeleti olarak adlandırılmakta olup retina içerisinde ki tüm boşlukları desteklemektedir. Ayrıca nöral dokuları desteklemekte ve aynı zamanda iç limitan membranın oluşmasında görev almaktadır. Retinanın damarsal yapıları retina sinir lifinin yüzeysel bölgesinde bulunmaktadır[63-65].



**Şekil 11 Retina Sinir Lifi Tabakası**

## 2.5 Diyabetik Retinopati

Diyabet hastalarında uzun süre hiperglisemi mevcut olması sebebiyle metabolik bozukluklar ve artmış inflamasyon gelişmektedir. Bu artmış inflamasyonun retina üzerinde ki etkileri sonucu diyabetik retinopati hastalığı gelişmektedir.

Diabetik retinopati; genç erişkin, orta yaş ve yaşlı bireylerde en önemli görme kayıplarından bir tanesidir. [66]. Diabetik retinopati gelişmesinde en önemli risk faktörü hiperglisemiye maruziyet süresidir. Tanı konmasından itibaren tip 1 diyabetli hastalarda %99 oranında, tip 2 diyabetli hastalarda %60 oranında diyabetik retinopati

gözlenmektedir. Proliferatif diyabetik retinopati (PDR), 20 yıllık DM hastalarında tip 1 diyabette %50 oranında görülürken, tip 2 diyabette %25 oranında gözlenmektedir.[67]. Adölesan dönemde diyabete ve kronik hiperglisemiye maruziyet diyabetik retinopati riskini artıran faktörlerden bir tanesidir[68].

Diyabet kontrol ve komplikasyon (DCCT) ve Birleşik krallıklar prospektif diabet (UKPDS) çalışmaları sonucunda Hipergliseminin kontrol altında tutulmasının (HbA1c<%7) hem tip 1 diyabette hem de tip 2 diyabette diyabetik retinopati gelişme ve progresyon riskini düşürdüğünü göstermiştir. DCCT çalışması, tip 1 diyabetli hastalarda glisemi regülasyonunun diyabetik retinopati gelişme riskini %76 oranında ve mevcut DR'nin progresyon riskini %54 oranında azalttığını göstermiştir. Ancak; proliferatif diyabetik retinopati gelişiminden sonra kan şekeri kontrolü retinopatideki kötüleşmeye engel olamamaktadır[69].

Obez hastalarda tip 1 diyabet hastalarında diyabetik retinopati gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir[70]. Obezlerde görülen bir hastalık olan Obstruktif uyku apne sendromu(OSAS) PDR gelişme riskini anlamlı olarak [71]. Gebelik, DM gelişimi açısından risk faktörü olup gebelik boyunca ilerleme gösterebilmektedir[72].

Serum CRP, IL-6, TNF-  $\alpha$ , leptin ve adiponektin düzeylerinde meydana gelen yükselmenin ve D vitamini eksikliğinin diyabetik retinopati gelişimi risk faktörlerinden olabileceği düşünülmektedir[73].

Diyabetik retinopati progresyonunu etkileyen en önemli faktörlerden bir tanesi de hastaların farkındalık düzeyleridir. Yapılan bir çalışmada ilk tanı anında DR'li hastaların %83'ünün ve görmeyi tehdit edici düzeyde DR'si olan hastaların ise %78'inin hastalıklarının farkında olmadıkları gösterilmiştir.

## **2.5.1 Diyabetik Retinopatide Vasküler Değişiklikler**

### **2.5.1.1 Kapillerlerde Fonksiyonel ve Yapısal Değişiklikler**

DM hastalarında diyabetik retinopati gelişmeden önce retinada görülen ilk

bulgu lökostazistir. Diyabetik hastalarda retinada retinopati gelişmeden önce gelişen ilk bulgu lökostazistir. Kronik inflamasyon ile birlikte müller hücrelerinden VEGF salgılanmaktadır. VEGF ise adezyon molekülleri ve integrinlerin salınımlarını uyarmaktadır. Endotel hücrelerinden ICAM-1 salgılanarak dolaşımda mevcut olan lökositlerin endotele CD-18 yardımıyla bağlanmasını sağlar. Lökositler endotele tutunduktan sonra salgıladıkları oksijen radikalleri ve prokoagülan sitokinler ile tromboza ve kapiller hasara yol açmaktadırlar. Hiperglisemi sonrası trombositlerde meydana gelen değişimler trombüs gelişmesi üzerine etkildirler. Kapiller blokajın beslediği alanlarda fokal iskemi meydana gelmektedir. Kronik hiperglisemiye maruziyet ile birlikte inflamatuvar mediatörler sürekli yüksek seyretmekte ve perisit hasarı ve endotel bazal membranında kalınlaşma gözlenmektedir. Damarsal yapıların bazal membranlarında ki bu defekt nedeniyle kapiller kan akımı bozulmaktadır. Bunun sonucunda kan-retina bariyerini hasarlamakta ve retina üzerinde lokal iskemi alanları ve aynı nedenle ödem ve eksudalar oluşturmaktadır.

#### **2.5.1.2 Hipoksi Ve Neovaskülarizasyon**

Hücrede oksijen düzeyinin azalmasıyla birlikte hipoksiyle indüklenen faktör-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) protein sentezi artar. Bu protein VEGF mRNA düzey ve stabilitesini artırır. Sitokinler, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin oksijen düzeyinden bağımsız olarak HIF-1  $\alpha$ 'yı artırabilir. Vasküler endotelial büyüme faktörü, yeni damar oluşumlarına ve vasküler permeabilite artışına sebep olarak hipoksiyi derinleştirir ve VEGF salınımını daha fazla artırır.

#### **2.5.1.3 Retinal Fibrozis**

Diabetik retinopatide fibrotik süreçler sonucunda fibrovasküler proliferatif doku veya daha nadir olarak avasküler proliferatif doku oluşabilir. Müller hücreleri, astrositler ve mikroglialar fibrotik süreçte önemli rol oynarlar. Hipoksi sonucu Müller hücrelerinden VEGF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) ekspresyonu artar. Retinal yüzeyde yeni damarların gelişmesi retinal gliozisi uyarır. Kronik veya şiddetli uyarılar subretinal veya epiretinal alanda gliotik skarlara sebep olabilir. Bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve VEGF neovaskülarizasyonda ve bunun sonucunda oluşan

fibroziste rol oynarlar. Vasküler endotelial büyüme faktörü, CTGF'nin salınımını artırırken, CTGF ise VEGF salınımını azaltır. Bu negatif geribildirim angiotik fazdan fibrotik faza geçişi sağlar[74].

### 2.5.2 Diyabetik Retinopatide İnflamasyonun Rolü

Diabetes mellitusta hipergliseminin etkisiyle dolaşımda artan VEGF, dokuda iskemi oluşturarak makrofaj ve mikroglia aktivasyonuna sebep olur. Bu hücrelerden salınan TNF- $\alpha$ , vasküler ve glial hücrelerden IL-1, interlökin-8 (IL-8), MCP-1 ve VEGF salınımını uyarır[75].

İnterlökin-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinler hipergliseminin etkisiyle serumda artış gösterirler. Bu sitokinler kapiller hasara sebep olurlar ve angiogenezi tetiklerler. Dokudaki iskeminin artışıyla VEGF salınımı artar. Bu faktör hipoksiyi artırmanın yanısıra NF-KB aktivasyonu yapar ve TNF- $\alpha$ , ICAM-1, vasküler hücre adezyon proteini-1 (VCAM-1) salınımını artırır.

Ekspresyonu artan ICAM-1, VCAM-1 ve hiperglisemik ortamda bulunan AGE'ler lökostazisi artırır. Lökostazisin artışıyla;

- Endotele tutunan lökositler inflamatuvar sitokin salınımını artar.
- Sıkı bağlantılar hasarlanır.
- Fas-Fas ligand bağlanmasıyla endotel apoptozisi uyarılır.
- Perisit kaybı gerçekleşir.
- Vasküler permeabilite artışı görülür[76].

Neovaskülarizasyon ve inflamasyon, birçok ortak mediatör ve yolağa sahiptir. Bunlardan bir tanesi de siklooksijenaz (COX)-prostaglandin yolağıdır. Siklooksijenaz inhibisyonunun VEGF salınımını azalttığı bilinmektedir[77].



### 2.5.3 Proliferatif Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinada iskemi ve hipoksinin artmasıyla birlikte VEGF salınmakta ve ve fibrovasküler süreç başlamaktadır. Oluşan fibröz doku üzerinde neovaskülarizasyon gelişmektedir. Damarların gerilemesiyle birlikte fibröz dokuda kontraksiyon gelişmekte ve bulunduğu bölgelerde traksiyon gelişmektedir.

Proliferatif diyabetik retinopati, proliferasyonun yaygınlık derecesine göre erken veya yüksek risk olarak sınıflandırılmaktadır. Hastaya yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopati diyebilmek için aşağıdaki bulgulardan bir veya birkaçının bulunması yeterlidir;

- Vitre içi hemoraji ile birlikte gözlenen optik disk neovaskülarizasyonu
- Vitre içi hemoraji ile birlikte veya vitre içi hemoraji olmadan orta ve ileri düzey optik disk neovaskülarizasyonu (Optik diskin  $\frac{1}{4}$ 'den fazlasının tutulması)
- Vitre içi hemoraji ile birlikte orta düzeyde herhangi bir yerde neovaskülarizasyon (Optik disk genişliğinin  $\frac{1}{2}$ 'den fazlasının tutulması)

Bu maddelerden ise 3 veya 4 tanesinin bulunması da yüksek riskli proliferatif diyabetik retinopati olarak sınıflanmaktadır;

- Vitre içi hemoraji veya preretinal hemoraji
- Retina üzerinde neovaskülarizasyon gözlenmesi
- Optik diskin üzerinde veya yakınında neovaskülarizasyon gözlenmesi
- Orta veya şiddetli yaygınlıkta neovaskülarizasyon gözlenmesi

PDR hastalarında görme kaybı riskini artıran durumlar başlıca Vitre içi hemoraji, traksiyonel veya regmatojen dekolmanlar ve preretinal hemorajiler olarak sıralanabilir.

## 2.6 Neovasküler Glokom

İriste neovaskülarizasyon ilk kez 1868'de Bader tarafından tanımlanmıştır. Hemorajik glokom ile iristeki damarlar arasındaki ilişki 1879'da Deutschman tarafından farkedilmiş, 1988 de Nettleship ilk kez diabetik retinopati ile iris neovaskülarizasyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. 1906 yılında Coats'ın santral retinal ve vasküler (SRVO) olan hastada, iriste oluşan yeni damar oluşumunu tariflemesinin ardından, 1928 yılında Salus iris üzerinde ki neovaskülarizasyonu histopatolojik olarak ortaya koymuştur. Neovasküler Glokom (NVG) terimi ise ilk defa 1963 yılında Weiss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada "Rubeatik glokom", "Hülorojik glokom" yerine kullanılmıştır.



**Şekil 12 İris Neovaskülarizasyonu**

Neovasküler Glokom ile ilgili olarak Türkiye'de yapılmış bir insidans çalışması olmamakla birlikte Avrupa'da yapılan çalışmalar ışığında, Avrupa genelinde yaklaşık 75000-113000 kişinin neovasküler glokom teşhisi ile tedavi edildiği düşünülmektedir. Tahminen tüm glokom hastalarının yaklaşık %3.9'unu neovasküler glokom hastaları oluşturmaktadır[78]. ABD'de, NVG'nin genel prevalansı düşüktür, ancak yine de önemli görsel kayıplara ve morbiditeye neden olmaktadır. Yaşlı hastalar arasında NVG daha yaygındır[79]. NVG gelişiminin en sık nedeni, damar

tıkanmasından veya retinal damardaki diyabetik değişikliklerden kaynaklanan retinal iskemidir. İskemik SRVO'lu hastaların % 60'ına kadarında hastalığın başlangıcından birkaç ila 1-2 yıl içinde ön segmentte NV geliştiği österilmiştir. Tahmini olarak SRVO'na bağlı NVG insidansı yıllık 3800 vakadır. ABD'deki diyabetik hastalarda irisin neovaskülarizasyonunun genel prevalansı yaklaşık 17.500 vaka olup, neovaskülarizasyon en sık proliferatif diyabetik retinopati (PDR) hastalarında görülür[80]. Diyabetik hastalarda iris neovaskülarizasyonu insidansı% 1-17 arasında değişmektedir[81, 82]. PDR hastalarında ise iris neovaskülarizasyonu görülme sıklığı %65'e kadar bildirilmiştir[83]. NVG, PDR'li hastaların% 20'sinde ortaya çıkabilir[84]. Bir gözde NVG olan diyabetlilerin diğer gözlerinde NVG gelişme riski% 33'dür.

### 2.6.1 Etyoloji Ve Patogenez

NVG için en yaygın üç predispozan hastalık diyabetik retinopati (DR) (% 33), iskemik SRVO (% 33) ve oküler iskemik sendromdur(% 13). Ciddi düzeyde retinal iskemiye yol açan diğer hastalıklar [Santral Retinal Arter Oklüzyonu(SRAO), Retinal Ven Dal Tıkanıklığı(RVDT), Eales hastalığı, orak hücre retinopatisi], intraoküler neoplazmlar, kronik retina dekolmanları ve ciddi intraoküler inflamasyonlar çeşitli seviyelerde iris neovaskülarizasyonuna sebep olabilmektedir[85].

1948 yılında Michelson yeni damarların tomurcuklanmasını sağlayan faktörün veya faktörlerin varlığını ortaya attı. Leung ve ark.[86], sığır hipofiz hücrelerinden heparin bağlayan bir VEGF'yi tanımladı ve saflaştırdı. Bu, VEGF'nin salgılanan bir molekül olduğunu ve anjiyogenezin ana sebebi olduğunu gösterdi. VEGF, küçük ve büyük damarlardaki vasküler endotel hücreleri için güçlü bir mitojendir. Proliferatif hastalığı olmayan hastalara kıyasla PDR'li hastaların oküler sıvılarında anlamlı derecede daha yüksek VEGF seviyeleri vardır. NVG hastalarında son derece yüksek VEGF seviyeleri mevcuttur[87]. VEGF'ye ek olarak, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve interferon-a dahil olmak üzere NVG'un gelişimi ile de ilişkili birkaç molekül vardır[88].

Vasküler proliferasyon ilk önce kapiller seviyedeki damarlarda endotel tomurcuklanması ile meydana gelir, Vaskülarizasyon sadece irisin küçük arter

çemberinde değil aynı zamanda büyük arter çemberinde de oluşmaktadır. Bu endotelial tomurcuklar, böbrek mikro-vaskülerine benzer şekilde büyüyürek intraretinal mikrovasküler anomaliye ilerler. Yeni vasküler doku kas tabakası olmayan ve az adventisyal veya destekleyici dokuya sahip endotelial hücrelerden oluşur. Damarlar ince cidarlıdır ve iris yüzeyinin yakınında veya üzerinde bulunma eğilimindedir, ancak histolojik olarak iris içindeki herhangi bir seviyede görülebilir[89]. İris neovaskülarizasyonunda ki fibrovasküler membran ayrıca düz kas farklılaşmasıyla çoğalan miyofibroblastları da içerir. Bu fibrovasküler membran şeffaf ve kontraktıl olup iris yüzey yapısını bozmaktadır. Ayrıca ektropiyon uveae, periferik ön sineşi ve daha sonra sekonder açı kapanmasına neden olmaktadır[90].

**Tablo 1 Neovasküler Glokom nedenleri[91]**

<b>Retina iskemik hastalıkları</b>	<b>Cerrahi Nedenler</b>
Diyabet Santral retinal ven oklüzyonu(SRVO) Oküler iskemik sendrom Santral retinal arter tıkanıklığı Retina dekolmanı Leber Konjenital Amorozi Coats hastalığı Eales hastalığı Orak hücreli retinopati Retina hemanjiyomu Persistan hiperplastik primer vitreus Norrie hastalığı Wyburn Mason Sendromu Karotis-kavernöz fistül Dural şant Stickler sendromu X'e bağlı retinoskizis Takayasu arteriti Juxtafoveal telangiektazi	Karotid endarterektomi Katarakt ekstraksiyonu Pars plana vitrektomi / lensektomi Silikon yağı Skleral Çökertme YAG Kapsülotomi Lazer koreoplasti
<b>Maligniteler</b>	<b>Radyasyon</b>
İris: Melanom, Hemanjiyom, Metastatik lezyon Siliyer Cisim: Halka melanom Retina: Retinoblastom, Büyük Hücreli Lenfoma Koroid: Melanom Konjonktiva: Skuamöz Hücreli Karsinom	Eksternal Işımlar Radyoterapi Cerrahi Radyoaktif Plaklar Fotoradyasyon
<b>İnflamatuvar Hastalıklar</b>	<b>Diğer</b>
Üveit: kronik iridosiklit, Behçet hastalığı Vogt-Koyanagi-Harada sendromu Sifilitik retinit Sempatik oftalmi Endoftalmit	Vitreus Fitol Sendromu İnterferon alfa

### 2.6.2 Neovasküler Glokom Klinik Bulguları

Birçok faktöre rağmen, NVG'un klinik seyri çoğu hastada değişken yoğunlukta ve zaman zarfı içerisinde nispeten ortak bir yol izler. Bir hasta NVG'a neden olma potansiyeli ile bilinen bir hastalığa sahip olduğunda, NV'nin meydana geldiğine dair ilk işaret, intravenöz olarak enjekte edilen floresceinin pupiller kenarındaki damarlardan sızmasıdır. Bu sızıntı, detaylı bir biomikroskop muayenesinde iris tamamen normal gözükse bile görülebilir. Vasküler proliferasyon meydana geldiğinde iris neovaskülarizasyonu genellikle ilk önce pupiller kenarda görülür, ancak bazı hastalarda ilk önce iridokorneal açıda görünebilir. Damarlar irisin tabanından ilerledikçe ve siliyer gövde bandını, skleral mahmuz ve son olarak trabeküler ağ örgüsünü geçince, göz içi basıncı (GİB) yükselmesi sıklıkla görülür. Damarlanmalar trabeküler ağ 360° kaplayan ve filtrasyonu engelleyen kompleks bir yapıya dönüşür. Bu saydam fibröz doku, dışa akım seviyesinde progresif bir düşüşe neden olur ve iridokorneal açığı Gonyoskopik olarak açık görünürken bile GİB'da artış meydana gelmektedir[92]. Bu progresyon sonrasında iris tabanındaki damarlar trabeküler ağ üzerine yapışma eğilimi gösterirler ve iris kökünde meydana gelen periferik anterior sineşiler(PAS) ile birlikte sekonder açığı kapanması meydana gelmektedir. PAS oluşumu ve ilerlemesi oranı oldukça değişkendir. Bazı vakalarda açığı kapanması 13 haftada kapanmayı tamamlayabilirken, bazı hastalarda ise aylar ve yıllar boyunca çok yavaş ilerleyebilmektedir. Bununla birlikte, yüksek GİB'in başlangıcı sıklıkla akut ve ağrılıdır ve neovaskülarizasyon ilişkili ön kamara kanaması ve inflamasyon ile daha da şiddetlenir. Klinik olarak, diffüz mikrosistik korneal ödem, iris rubeozisi ve ektropion uveae ile birlikte Optik sinir ve retinal patolojinin simetrisine, derecesine ve muhtemelen afferent pupilla defektine bağlı olarak değişken pupil cevabı olabilir. Görme yaygın olarak parmakları sayma ve el hareketi algılama seviyesindedir ve GİB 40 ila 60 mm Hg veya daha yükseği arasındadır. Gonyoskopi, tamamen açıktan fokal veya tamamen sineşiyal kapanmaya kadar değişen açığı anatomisini ve açığı neovaskülarizasyonunu göstermektedir. Açığı muayenesi çoğu zaman akut GİB yükselmesi sırasında meydana gelen kornea ödemi ile engellenir.

Erken tanı, acil tedavinin prognozunda ve başlatılmasında kritik öneme sahiptir. NVG'li her hasta kapsamlı bir tıbbi öykü ve oküler değerlendirmeden geçirilmelidir. Pupilla cevaplarına dikkat edilmelidir (Afferent pupilla defekti) ve ayrıntılı biomikroskopik, gonyoskopik ve dilate fundus muayeneleri gerekir. Erken dönemde yapılacak olan gonyoskopik muayene, erken açılı neovaskülarizasyonu ve PAS'ın tanımlanmasında önemlidir. SRVO ile başvuran olguların %10'undan fazlasında, iris neovaskülarizasyonu klinik olarak belirgin olmadan önce açılı neovaskülarizasyonu gelişebilir. Vasküler endotel disfonksiyonuna bağlı ön kamara hücreleri görülebilir ve üveitin yanlış teşhisine neden olabilir. İris neovaskülarizasyonundan şüphelenildiğinde, vasküler endotel disfonksiyonunu ve iris neovaskülarizasyonunu tanımlamak için iris fluorescein anjiyografi kullanılabilir. Yeni geniş açılı görüntüleme sistemleri, periferik retinanın video görüntülenmesine ve hatta ora serrata seviyesine kadar görüntülemeye izin vererek, tüm retinal iskemi ve kapiller non-infüzyon alanlarının tanımlanmasında daha fazla bilgi sağlar.

### **2.6.3 Tedavi**

NVG yönetiminin iki önemli anahtar noktası vardır: NV gelişiminin en olası aşamasında altta yatan hastalığın tedavisi ve bir kez NVG oluşuktan sonra yüksek GİB tedavisi.

#### **2.6.3.1 Önleyici Tedavi**

Neovaskülarizasyon(NV) tedavisi çoğu durumda iskemik retina ablasyonuna yöneliktir. Panretinal FotoKoagülasyon (PFK) şu anda en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Bazı araştırmacılar PRP'den sonra farklı primer mekanizmalar nedeniyle iris neovaskülarizasyonunun regresyonunu göstermiştir[93-97]. VEGF ve diğer anjiyojenik faktörlerin karakterizasyonu ve etkilerini engelleyen ajanların kullanıma girmesi ile birlikte NV'un klinik yönetimindeki tedavi algoritmaları değişmektedir. Mevcut klinik uygulamalarda, VEGF inhibitörlerinin yardımcı enjeksiyonunun Off-Label kullanımı gittikçe daha yaygın hale gelmektedir. Bu enjeksiyon PFK ile birlikte uygulandığında hızlı bir NV gerilemesi başlatır, PFK'nin veya altta yatan

proanjyogenik patolojiyi hedef alan diğer tedavilerin etkisine izin vermek için daha fazla zaman sağlarken, ön segment NV'un daha erken gerilemesini sağlamaktadır. VEGF inhibitörlerinin intravitreal enjeksiyonunun ilk küçük denemeleri ön kamara NV'nda çarpıcı bir azalma göstermiştir ve daha sonraki büyük seriler bu ilk bulguları doğrulamıştır[98]. İris neovaskülarizasyonu olan hastalarda iris floresein anjiyografi sızıntısının intrakameral bevacizumabtan 1 gün sonra azaldığı gösterilmiştir[99]. Bu seri ve denemelerden elde edilen veriler VEGF inhibitörlerinin, iris ve açılı neovaskülarizasyonunu düşürmek ve GİB'ni düşürmek için geçici bir yöntem olmasına rağmen etkili olduğunu göstermektedir. NVG'nin önlenmesinde ve tedavisinde VEGF inhibitör tedavisinin kullanımı, dozu, yolu ve zamanlamasını ve VEGF inhibitörlerinin retina ablatif prosedürleri ile kombinasyon tedavisini değerlendiren geniş, ileriye dönük, randomize bir çalışma henüz yapılmamıştır[100]. VEGF inhibitörleri ile elde edilen başarıya rağmen, iskemik retina dokusunun PRP ile büyük ölçüde ablasyonu, NV'lu gözlerin büyük çoğunluğunda tercih edilen standart tedavi olmaya devam etmektedir.

PFK endikasyonu olan hastada, zamanında tedavi anjiyogenik uyarımı azaltabilir ve NV regresyonunu uyarabilir. İris ve açılı neovaskülarizasyonu mevcut olduğunda, PFK ile acil tedavi vasküler regresyona ve açılı anatomisinin korunmasına yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalar, PFK olmadan iskemik SRVO'nun %40'ının NVG'a ilerleyeceğini göstermektedir[79, 101]. Santral Ven Tıkanıklığı Çalışması tavsiyelerine göre, SRVO'lu tüm gözler, iskemik veya iskemik olmayan bir SRVO'nun mevcut olup olmadığını belirlemek için florescein anjiyografisine tabi tutulmalıdır. Bu çalışma, PFK'un iskemik SRVO ve NV sonrası NVG riskini azaltmada etkili bir araç olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde, diyabetik hastalarda, PDR mevcut olduğunda, PFK'un, vitreus kanaması ve retina traksiyonlarına bağlı görme kaybına ek olarak NVG'un önlenmesi için tercih edilen bir tedavi olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır[102, 103]. PFK, PDR'de açılı ve iris neovaskülarizasyon geliştirme riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda derhal uygulandığında mevcutta oluşmuş olan iris ve açılı neovaskülarizasyonun gerilemesini de sağlayabilir. Zamanında PFK yapılmadığı takdirde PFK tedavisinden sonra PDR'li gözlerde geniş retinal iskemi alanları devam edebilir; bu nedenle, ön segment NV riski devam edebilir. İris neovaskülarizasyonu

için sürekli izleme ve tekrarlayan gonyoskopi, zamanında retina ablasyonunun sağlanması için gereklidir. PFK'un geç yapıldığı durumlarda veya agresif hastalığı olan bazı vakalarda, progresif açı kapanması gerçekleşebilir ve yapılan PFK sonrası PFK'a yanıt almayı beklemeden VEGF inhibitörleri ile zaman kazanılabilir.

Karotid arter tıkanıklığı olan hastalarda ve amaroş fugax da dahil olmak üzere nörolojik semptomlarda ve ciddi düzeyde karotis darlığı olan hastalarda endarterektomi yapılması önerilmektedir. İris ve açı neovaskülarizasyonunun gerilemesi yalnızca bu prosedürle bildirilmiştir[104]. Asemptomatik hastalar için endarterektomi önerilmemektedir, ancak risk faktörü kontrolü ve anti-trombosit tedavisi hastayı takip eden klinisyen tarafından düşünülmelidir.

İlerleyici NV'u ve NVG'un gelişmesini önlemek için çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Bu nedenle, GİB yükselmesi öncesinde ızlıca tedavi planını oluşturmak ve ön kamara açı anatomisini korumak için NV riski altındaki veya NV'un erken evrelerinde ki hastaları belirlemek önemlidir.

### **2.6.3.2 Medikal Tedavi**

Topikal Beta blokerler, topikal ve oral karbonik anhidraz inhibitörleri ve topikal Alfa agonistler gibi aköz üretimini etkili bir şekilde azaltan ilaçlar, GİB azalmasında faydalı olabilir. Prostaglandin analogları çoğu zaman uveoskleral akımı artırmak için kullanılır, ancak NVG'da tipik GİB düşürücü etkisinden daha az etki göstermektedirler. Pilocarpin ve diğer anti-kolinergik ajanlar, inflamasyonu artırmaları, miyozisin indüklenmesi, iris ve lensin öne doğru hareketini sağlayarak açının kapanma olasılığını artırması ve ve uveoskleral akımı azaltması nedeniyle kontraendikedir. Topikal kortikosteroid ve sikloplejik tedavi sıklıkla ön segmentteki inflamatuvar değişiklikleri tedavi etmek için kullanılır ve böylece steroidlerin vasküler geçirgenliği ve anjiyojenezi azaltma etkisine ek olarak hasta konforunu artırır. İntravenöz ve oral hiperosmotik ajanlar (mannitol ve gliserol) GİB'ını düşürücü önlemler olarak kullanılabilir.



### 2.6.3.3 Cerrahi Tedavi

Dirençli NVG'un cerrahi tedavisi primer glokomlarda olduğundan daha yüksek başarısızlık oranları ve daha zor doku anatomisi ile komplikedir ve uzun zamandır büyük bir klinik zorluk olmuştur. Ön kamara açısı tamamen ve geri döndürülemez bir şekilde kapandığı zaman, gözü cerrahi açıdan optimize etmek gerekmektedir. Bu amaç ile aköz üretimini azaltan medikal ilaçları kullanmak, enflamasyonu azaltmak için kortikosteroidler ve siklopleji kullanmak ve anjiyojenik stimulusu azaltmak amacı ile PFK uygulamak ve VEGF inhibitörlerini kullanmak mutlaka gereklidir[105].

Glokom filtrasyon cerrahisine yardımcı olarak VEGF inhibitörlerinin kullanımını destekleyen veriler araştırmacılar tarafından bir araya getirilmektedir, ancak şu anda uzun vadeli veriler azdır[106-108]. VEGF inhibitörlerinin uygulama yolları araştırılmakta ve yapılan çalışmalarda ve serilerde intravitreal, intrakameral, subkonjonktival ve topikal uygulamalarda değişken başarı oranları bulunmaktadır[106, 109-111]. Araştırmacılar, enjeksiyondan hemen sonraki GİB yükselmesinin, aközün normal dışa akımına sahip hastalara kıyasla NVG gibi düşük dışa akıma sahip hastalarda daha yüksek, daha uzun ve zararlı olabileceği yönündeki verileri savunmaktadırlar. Enjeksiyondan önce veya sonra bir parasentez sıklıkla gereklidir ve ön segmentteki ince kırılğan damarlardan dolayı hifema gelişmesi beklenen bir komplikasyondur.

NVG için tercih edilen cerrahi ve cerrahi zamanı, filtrasyon ameliyatları için antimetabolitlerin kullanıma girmesi ve artan glokom drenaj cihaz çeşidi ile birlikte değişmiştir. Glokom filtreleme ve tüp şant prosedürlerindeki gelişmeler, ilk cerrahi prosedür olarak gerçekleştirilen siklodestrüktif prosedürlerin sayısında bir azalmaya neden olmuştur. Trabekülektomi, halen tercih edilen bir seçenek olmaya devam etmektedir[112]. Anti-metabolitlerin ve antifibrotiklerin ameliyat öncesi ve sonrası kullanıma girmesinden itibaren başarı oranları iyileşmiştir. Bu gelişmelere rağmen, NVG'da trabekülektominin başarısızlık oranları halen yüksek seyretmektedir. NVG'de meydana gelen anatomik değişiklikler, skarlı ve inflamasyonlu konjonktiva, sklerotominin neovasküler membranla tıkanma potansiyeli, ameliyat sonrası

neovaskülarizasyonun şiddetlenmesi genel olarak NVG'da trabekülektomi başarısızlık oranlarını arttırmaktadır. Bununla birlikte, bir tüp drenaj cerrahisini trabekülektomiye tercih etmek için veya bunun tersi için temel teşkil edecek geniş bir randomize çalışma yoktur. Cerrahi tip ve tüp modelinin seçimi öncelikle bireysel cerrahın değerlendirmesine ve tüm hasta değişkenlerinin dikkate alınmasına dayanır[113].

Siklodestrüktif prosedürler, çok az görme potansiyeli olan gözlerde veya tekrarlayan ve dirençli GİB artışı olan gözlerde ilk veya ikincil müdahale için bir seçenektir. En sık kullanılan siklodestrüktif prosedür transkleral diyot lazer kullanılarak siliyer cismin destrükte edilmesidir. Medikal, lazer ve cerrahi tedavideki ilerlemelere rağmen, NVG'un ağrı ile körlüğe ilerlemesi çok sık görülen bir durumdur. Bu vakalarda, retrobulbar alkol enjeksiyonu bir seçenek olarak kullanılmaya devam etse de, ağrı kontrolünü sağlamak için sıklıkla eviserasyon veya enükleasyon gerekmektedir.

Geçtiğimiz yıllarda NVG'un yönetiminde büyük ilerleme kaydedilmiştir, bu hastalar için görüşün korunmasına yönelik prognozu iyileştirmiştir, ancak NVG ile ilişkili oküler morbidite ve görme kaybını daha da azaltmak için hem tanı hem de tedavi yöntemlerinde iyileştirmeler ve ilerlemeler gerekmektedir.

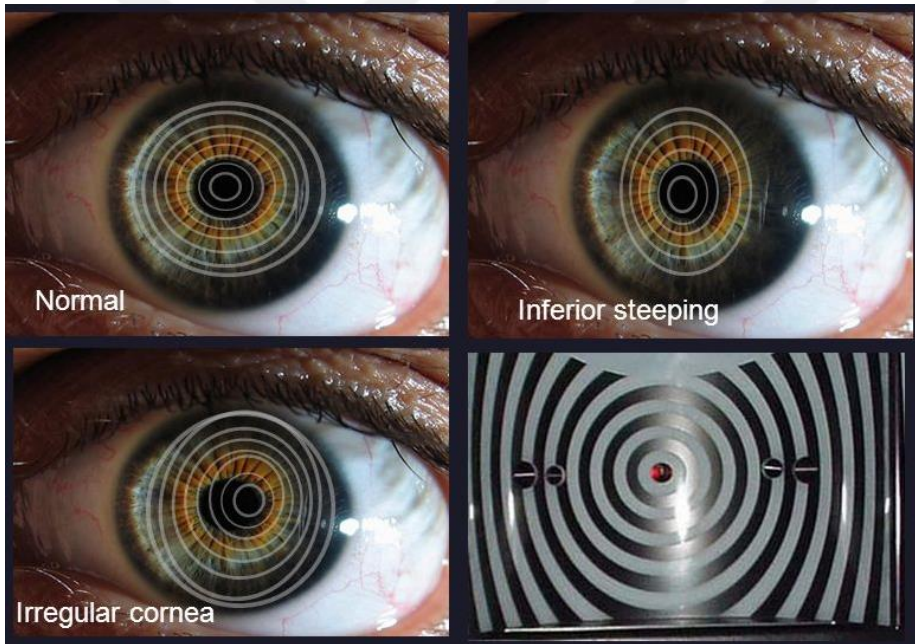
## 2.7 Korneal Topografi

“Topografya” kelimesi, Yunancadan köken alan “Topo”(yerleştirmek) ve “graphien”(yazmak) kelimelerinin birleştirilmesinden türetilmiştir. Korneal topografi kornea yüzeyinin şeklini ve özelliklerini haritalandıran temassız bir kornea görüntüleme yöntemidir. Placido gibi kornea topografları kornea vegözyaşı filmi üzerinden yansıyan ışık desenini analiz ederek kornea yüzeyini dijital olarak haritalandırır. Modern topografi cihazlarının kornea ön yüzeyinin büyük kısmını haritalandırabilmesine rağmen arka korneal yüzeyi değerlendirmeden doğru pakimetrik değerlendirmelerin yapılması imkansızdır. Başarılı klinik uygulamaları için kornea görüntüleme tekniklerinin iyi anlaşılması önemlidir.

## 2.7.1 Korneal Topografi Prensipleri

### 2.7.1.1 Placido Disk

Placido disk, değişken açık ve koyu halkaların dairesel diziliminden ve bu aydınlık-koyu renkli bantların kornea yansımalarını gözlemlemek için merkezi bir açıklıktan oluşur[114]. Yansıyan halkaların incelenmesi, korneanın şekli hakkında bilgi verir. Placido diskinin ilk kullanımı daha basit düzeyde idi, günümüzde karmaşık yazılımların geliştirilmesiyle yansıma kalıpları, videokeratografalarda görüldüğü gibi renk kodlu haritalar oluşturmak için kullanılmaktadır. Günümüzde daha sofistike Placido disk tabanlı cihazlar, Placido diskini Scheimpflug görüntüleri ve kesit tarama teknolojisi gibi diğer teknolojilerle birleştirir.

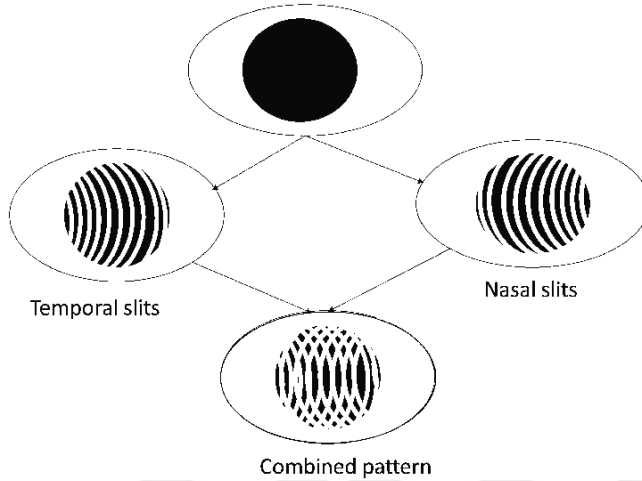


Şekil 13 Placido disk Görüntüleme Yöntemi

### 2.7.1.2 Kesit Tarama Sistemleri

Tarama kesit sistemi, referans yarık ışını yüzeyi ile bir kamera tarafından yakalanan yansıtılan ışın arasındaki üçgeni ölçen projektif bir tekniktir. Üç boyutlu bir kesit tarama sistemini, ilave bir Placido diski ile birleştirir. Kırık kesitler, görüntü yakalama sırasında üst üste gelen bir tarama kesiti deseni oluşturmak için kornea (20

nasal, 20 temporal) üzerine sırayla yansıtılır. Bu veriler üçgenleme kullanılarak yorumlanır ve son görüntü, tüm kornea yüzeyinin eğrilik, yükseklik ve pakimetri haritalarını içeren üç boyutlu bir topografik harita olarak görüntülenir.

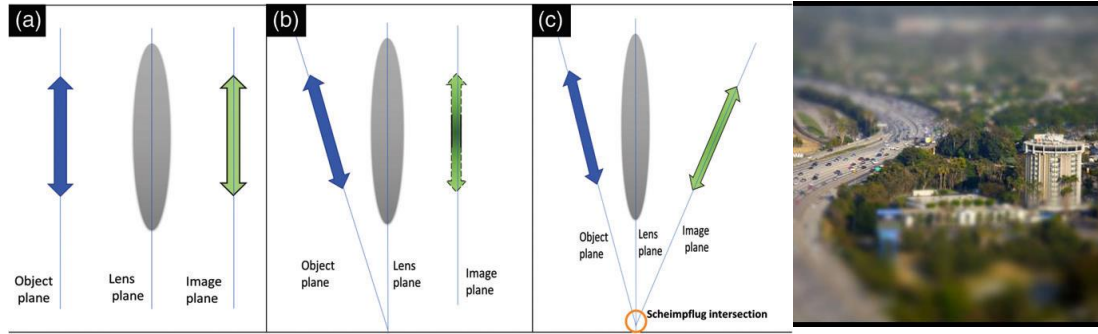


**Şekil 14 Kesit Tarama Teknolojisi**

### 2.7.1.3 Scheimpflug Görüntüleme

Merkezi olarak konumlandırılmış kesit tarama bazlı kameralarla ilgili bir sorun, korneanın düzlemsel olmayan şeklinin neden olduğu, periferikten kornea verilerin zayıf ve güvenilir bir şekilde yakalanmasıydı. Scheimpflug prensibinin bu sorunu ortadan kaldırdığı tespit edildi[115]. Kırılan mercek düzlemi ve istenen görüntü düzlemi paralel ise, merceğe paralel olan bir nesne, mercek düzlemine de paralel olan bir odak düzlemi oluşturacaktır. Ancak, haritalanacak nesnenin bazı kısımları olası görüntü düzlemine paralel değilse, tüm görüntüyü görüntü düzlemine paralel bir düzlemde odaklamak mümkün olmayacaktır ve sonuç olarak, görüntü bozulmasına neden olabilmektedir. Scheimpflug prensibi, düzlemsel bir nesne görüntü düzlemine paralel olmadığında, görüntüden, nesne ve mercek düzlemlerinden eğik bir teğet çekilebileceğini ve kesişme noktasına Scheimpflug kesişimi adı verildiğini belirtir. Paralel olmayan cismin odaklanmış ve keskin bir görüntüsünü elde etmek için görüntü düzleminin ve mercek düzleminin dikkatli bir şekilde manipülasyonu kullanılır. Yaygın olarak kullanılan Scheimpflug cihazları arasında Pentacam (Oculus, Wetzlar, Almanya), TMS-5 (Tomey Corp., Nagoya, Japonya), Galilei (Ziemer, Liman, İsviçre) ve Sirius (CSO, Costruzione Strumenti Oftalmici, Floransa, İtalya) bulunur.

Pentacam'ın döner bir kamerası ve statik bir kamerası bulunmaktadır. Galilei ve Sirius, bir Placido topografisini sırasıyla bir çift ve tek dönen Scheimpflug kamerayla birleştiren Scheimpflug-Placido cihazlardır.



**Şekil 15** Scheimpflug Çalışma Prensibi Ve Örnek Resim

### 2.7.1.3.1 Sirius

Sirius topografya cihazı, monokromatik 360 derece döner bir Scheimpflug kamerayı 22-halka Placido disk ile birleştiren bir ön segment analiz sistemidir[116-118]. Bu sistem sayesinde tüm ön segment ve korneanın tamamı çok kısa sürelerde analiz edilebilmektedir. Yirmi beş radyal kesit kullanılarak kornea ve ön kamara verileri elde edilmektedir. Sistem, ön ve arka korneal yüzeylerin tanjansiyel ve aksiyal eğriliği, korneanın global kırılma gücü, korneal pakimetri haritalaması ve wavefront analizi hakkında veri sağlar. Korneanın ön ve arka yüzeyleri 475 nm mavi LED ışık kullanılarak incelenmektedir. Anterior korneal yüzey ölçümleri Placido ve Scheimpflug görüntülerinin uygun şekilde birleştirilmesiyle sağlanırken, diğer iç yapıların ölçümleri Scheimpflug görüntülemesi ile sağlanır.

Scheimpflug sistemi sayesinde elde edilen veriler;

- 12 mm'lik alanda Kornea Pakimetri Haritalandırılması
- Kornea arka yüzey topografi haritası
- İridokorneal açı ve Ön Kamara Derinliği
- Kornea posterior yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyal haritası
- Kornea ve ön segmentin analiz edilmesi

Plasido disk yardımı ile elde edilebilecek veriler;

- Kornea ön yüzey topografisi
- Kornea anterior yüzeyinin tanjansiyal ve aksiyal haritası
- K değeri
- Wavefront analizi
- Kontakt lens uygunluk analiz sistemi

Pupilografi ile;

- Dinamik ve statik fotopik, skotopik, mezopik şartlarda pupil çapı ölçümü
- Korneanın anterior ve posterior yüzeyinin refraktif ölçümleri analiz edilmektedir.

Sirius kişiselleştirilebilir analiz tiplerini içerecek şekilde bir çıktı vermektedir. Bu çıktıda isteğe bağlı olarak aşağıda ki analizler bulunabilir;

- Kalınlık Haritası: Kornea kalınlığını harita üzerinde mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) cinsinden kalınlığını göstermektedir. Ortalamadan kalın olan bölgeler soğuk renklerle, ortalamadan ince olan bölgeler sıcak renklerle gösterilmektedir. Kontrol renk skalası ekranın sol tarafında gösterilmektedir.

- Teğetsel (Tanjansiyel) Haritalar: Anterior ve Posterior yüzeyin ayrı ayrı teğetsel eğrilik haritasını ve ölçümlerini verir.

- Sagittal Haritalar: Anterior ve Posterior yüzeyin ayrı ayrı sagittal eğrilik haritasını ve ölçümlerini verir. Daha dik eğriliğe sahip bölgeler sıcak renklerle gösterilirken daha düz yüzeyler soğuk renklerle ifade edilmektedir.

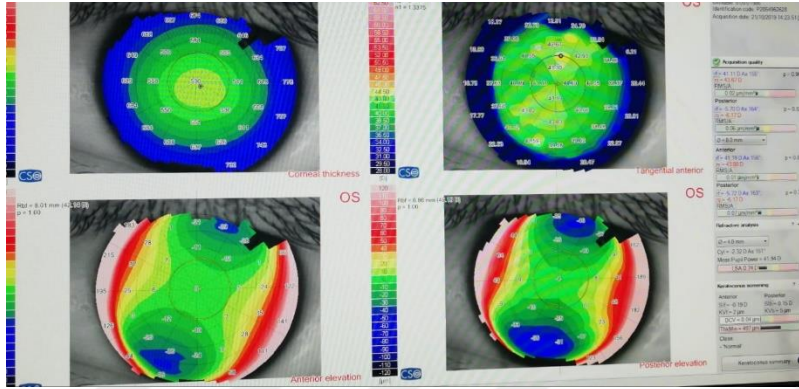
- Ön Yükseklik Haritası: Korneanın ön yüzey yüksekliğinin haritasıdır. Referans bir yüzey kullanılarak değerlendirme yapılır. Referans yüzeyden çıkıntılı alanlar sıcak renklerle ifade edilirken referans yüzeyin altında kalan alanlar soğuk renklerle gösterilir.

- Arka Yükseklik Haritası: Referans yüzey kullanılarak oluşturulan arka yüzey yükseklik haritası gösterilir.

- Ön Refraksiyon Haritası: Korneanın anterior yüzey refraksiyon gücü haritasını gösterir. Refraksiyon güç birimi dioptri(D) ile ifade edilir ve refraksiyon indisi

kullanarak (1.376) Snell yasası uygulanır. Daha yüksek refraksiyon gücüne sahip bölgeler sıcak renklerle, daha düşük refraksiyon gücüne sahip bölgeler soğuk renklerle ifade edilmektedir.

- Arka Refraksiyon Haritası: Korneanın posterior yüzey refraksiyon gücü haritasını gösterir. Refraksiyon güç birimi olarak dioptri kullanılmaktadır. Hesaplanmasında Snell yasası uygulanmakta olup, stroma indis ve aköz humör kırılma indisleri kullanılmaktadır. Daha yüksek refraksiyon gücüne sahip bölgeler sıcak renklerle, daha düşük refraksiyon gücüne sahip bölgeler soğuk renklerle ifade edilmektedir.



Şekil 16 Sirius Sonuç Sayfası

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde gerçekleştirilmiş olan bu çalışmaya Ocak 2020’de Gaziantep Üniversitesinden Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınarak başlanmıştır. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup diyabetik retinopati sonrası neovasküler glokom gelişen 30 hastanın gözleri nonproliferatif diyabetik retinopatili 30 hastanın gözüyle karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma verileri olarak Korneal topografi bulguları, iridokorneal açı, RNFL değerleri, refraksiyon değerleri, GİB değerleri, Cup/Disk(C/D) oranları, En İyi Görme Keskinliği(DEİGK) ve Speküler Mikroskopik ölçümleri karşılaştırılmıştır.

**Çalışma Grubu:** Araştırmamıza çalışma grubu olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde takip edilen; Diyabetik Retinopatiye bağlı açık açılı neovasküler glokomu bulunan hastalar dahil edilecektir.

Çalışma Grubu Dışlanma kriterleri;

- Glokom dışında bilinen bir oftalmolojik hastalığı olan (Keratokonus, Senil maküler dejenerasyon, retinitis pigmentosa vb.)
- Açı kapanması glokomu olan hastalar,
- 18 yaşından küçük olanlar,
- Çalışmaya alınacak gözden operasyon (Fakoemülsifikasyon, trabekülektomi, vitrektomi vb.) geçirmiş olanlar,
- Oküler travma öyküsü olan
- Refraksiyon değerleri  $\pm 6$  dioptri ve silendirik koreksiyonları  $\pm 3$  olan
- Görüntüleme yöntemlerine engel olacak düzeyde korneal ve lens opasitesi mevcut olan
- Diyabet dışında sistemik bir hastalığın oftalmolojik tutulumu (Toxoplazma retiniti, MS ilişkili optik nörit, İlaça Bağlı Retinitler vb.)



**Kontrol Grubu:** Araştırmamıza kontrol grubu olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğinde takip edilen; Nonproliferatif diyabetik Retinopatisi bulunan çalışma grubu ile benzer demografik özelliklerde olan hastalar dahil edilecektir.

#### Kontrol Grubu Dışlanma Kriterleri

- 18 yaşından küçük olanlar,
- Çalışmaya alınacak gözden operasyon (Fakoemülsifikasyon, trabekülektomi, vitrektomi vb.) geçirmiş olanlar,
- Oküler travma öyküsü olan
- Refraksiyon değerleri  $\pm 6$  dioptri ve silindirik koreksiyonları  $\pm 3$  olan
- Görüntüleme yöntemlerine engel olacak düzeyde korneal ve lens opasitesi mevcut olan
- Diyabet dışında sistemik bir hastalığın oftalmolojik tutulumu (Toxoplazma retiniti, MS ilişkili optik nörit, İlaça Bağlı Retinitler vb.)

**Muayene ve Ölçümler;** Kliniğimize başvuran hastaların dosyaları ve görüntüleme yöntemleri taranarak ilgili veriler olgu rapor formuna kaydedildi.

Hastaların demografik bilgileri, aile öyküsü, kullandığı ilaçlar, boy ve kilo bilgileri ve hastalığıyla ilgili bilgiler alındı ve kaydedildi.

Tüm hastalardan Nidek ARK-510A (Fremont, California) cihazı ile otorefraksiyon ölçümü alındı. Snellen GK eşeli ile DEİGK'leri değerlendirildi. Biyomikroskopik ön segment muayenesi yapıldı. GİB ölçümü için göze Alcaine %0,5 ve floresein karışımı damla konulduktan sonra Goldmann applanasyon tonometrisi ile tüm hastaların GİB'i 3 kez tekrarlanarak ölçüldü ve bu 3 ölçümün ortalaması kaydedildi. Tüm katılımcılara detaylı göz muayenesi kapsamında SD-OKT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı ile optik disk çevresinden dört kadrandan peripapiller sinir lifi kalınlığı ölçümleri yapıldı. Ardından Hastaların kornea verilerinin toplanması amacıyla Nidek Specular Microscope CEM-530 cihazı ile Speküler mikroskopi işlemi uygulandı. Çalışmamızın ana verisi olan korneal topografi görüntüleme yöntemi ise Sirius(Floransa,

İtalya) cihazı ile yapılarak veriler kaydedildi. Hastaların pupilleri tropikamid ve fenilefrin göz damlası ile dilate edilerek lens muayenesi ve katarakt durumu değerlendirildi. Daha sonra fundus muayenesi Volk 90DNC lens yardımı ile tüm retina periferi de dahil olmak üzere ayrıntılı olarak yapıldı. Tüm bu muayeneler aynı göz hekimi tarafından yapıldı.



**Şekil 17 Sirius Korneal Topografi Cihazı**

### **3.1 OKT ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümü**

Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı kullanılarak „GLOKOM“ uygulama modunda RSLT tarama modu seçilerek yapıldı. Optik sinir merkezde kalacak şekilde 3,4 mm lik dairesel alanda toplam 100 görüntünün ortalaması alındı. Cihaz retina sinir lifi tabakasının kalınlığını otomatik olarak hesapladı. Nasal, süperor, temporal ve inferior olmak üzere toplam 4 sektörde hesaplamalar yapıldı. İstatistiksel analize 4 sektördeki retina sinir lifi tabaka kalınlığı ayrı ayrı alındı.

### **3.2 Korneal Topografi**

Sirius Korneal Topografi(Floransa, İtalya) cihazı kullanılarak kornea görüntülemesi yapıldı. Görüntüleme sonrası cihazın kendi hesaplama yöntemleri ile gelen görüntüleme sayfasından ilgili korneal kalınlık verileri, ön ve arka yüzey

tanjansiyel ve aksiyel keratometri ölçümleri, korneal astigmat verileri ve iridokorneal açı bilgileri olgu rapor formuna kaydedildi.

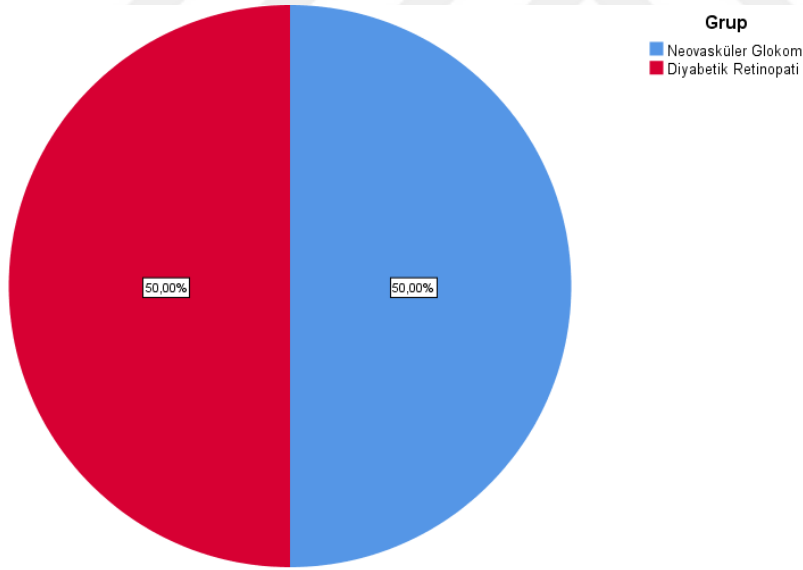
### **3.3 İstatistiksel Analiz**

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için Windows'un Statistical Package for Social Sciences (SPSS 24.0.0 versiyonu) programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov - Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılım normal bulunduğu için parametrik testler kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki Kare testi kullanıldı. Gruplar arasından parametrelerinin karşılaştırılması, bağımsız örneklem t testi ile yapıldı. Veriler arasındaki ilişki Pearson's korelasyon testi ile değerlendirildi.  $P < 0,05$  değerler istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Demografik Veriler

Çalışmamıza toplam 60 hasta dahil edilmiş olup Neovasküler glokom tanısı alan 30 hastanın 30 gözü çalışma grubu olarak oluşturulmuş olup, kontrol grubu olarak ise nonproliferatif diyabetik retinopati ile kliniğimizde takipli ek bir oftalmolojik patolojisi olmayan ve neovaskülarizasyon gelişmemiş 30 hastanın 30 gözü çalışma kapsamına alınmıştır.



**Grafik 1 Grupların Dağılımı**

#### 4.1.1 Çalışma ve Kontrol Grubu Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı

Neovasküler glokom ile takip edilen ve çalışma grubuna dahil edilen 30 hastanın yaş ortalaması  $54,33 \pm 8,36$  yıl ve kontrol grubu olarak değerlendirilen 30

hastanın yaş ortalaması ise  $63,13 \pm 6,77$  yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,541$ ).

Çalışma grubunun 15'i(%50) kadın ve 15'i(%50) erkekti. Kontrol grubunun ise 14'ü(%46,7) kadın ve 16'sı(%53,3) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=1,0$ ).

**Tablo 2 Çalışma Ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması ve Cinsiyet Dağılımı**

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:30)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş(yıl) (Ort±SD)</b>	54,33±8,36	63,13±6,77	0,541*
<b>Cinsiyet (n, %)</b>			
<b>Kadın</b>	15(%50)	14(%46,7)	1,0**
<b>Erkek</b>	15(%50)	16(%53,3)	

Ort±SD: Ortalama ± Standart deviyasyon

\*İndependent-Samples T test

\*\* Ki kare testi

#### **4.2 Genel Oküler Muayene Sonuçları**

Çalışma grubu ile kontrol grubunun genel oküler muayene sonuçları karşılaştırıldığı zaman düzeltilmiş en iyi görme keskinliği(DEİGK) değerleri, çalışma grubunda  $0,33 \pm 0,26$  ve kontrol grubunda  $0,37 \pm 0,24$  olarak bulunmuştur. Sferik ekivalan(SE) değerleri karşılaştırıldığında ise çalışma gurubunda  $(-0,58) \pm (1,62)$ , kontrol grubunda  $(0,04) \pm (1,90)$  değerleri tespit edilmiştir ve DEİGK ve SE değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Göz içi basıncı(GİB) açısından değerlendirildiği zaman ise neovasküler glokom hastalarının bulunduğu grupta ortalama GİB değerleri  $26,40 \pm 11,36$  mmHg olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise GİB değerleri  $16,50 \pm 4,35$  mmHg olarak ölçülmüş olup iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir( $p=0,06$ )

**Tablo 3 Genel Oküler Muayene Sonuçları**

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:30)</b>	<b>p</b>
<b>DEİGK(Ort±SD)</b>	0,33±0,26	0,37±0,24	0,470*
<b>SE(Ort±SD)</b>	(-0,58)±(1,62)	(0,04)±(1,90)	0,578*
<b>GİB(Ort±SD)</b>	26,40±11,36	16,50±4,35	0,06*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* İndependent-Samples T test

### 4.3 Speküler Mikroskopi Bulgularının Değerlendirilmesi

#### 4.3.1 Endotel Hücre Dansitesi

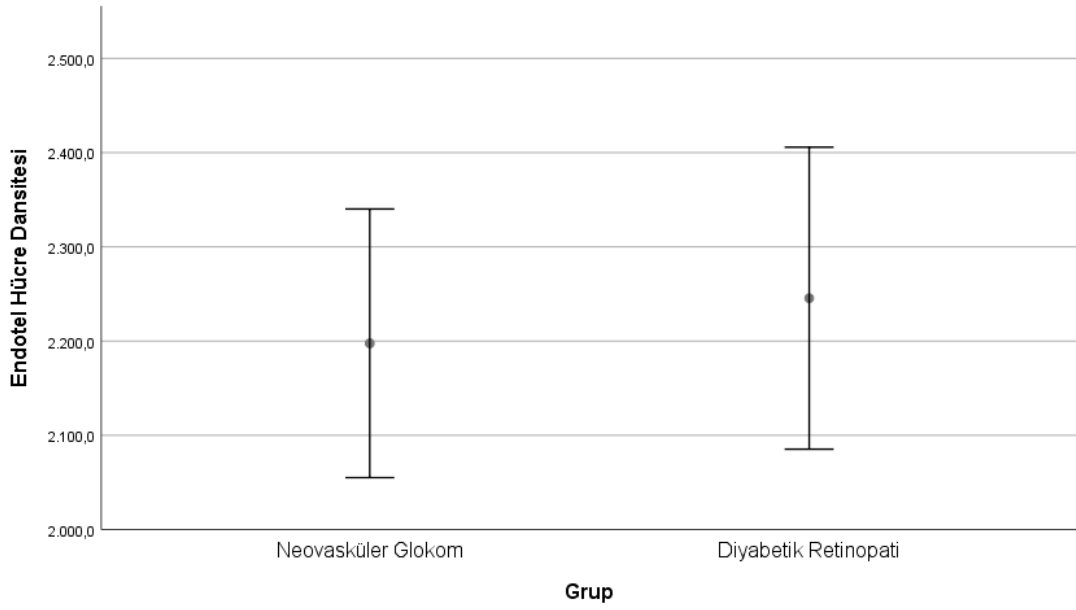
Endotel Hücre Dansitesi(CD) gruplar arası karşılaştırıldığı zaman çalışma grubunda 2197±381 ve kontrol grubunda 2245±429 değerlerine ulaşılmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır(p=0,719).

**Tablo 4 Endotel Hücre Dansitesi Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:30)</b>	<b>p</b>
<b>CD(Ort±SD)</b>	2197±381	2245±429	0,719*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* İndependent-Samples T test



**Grafik 2 Endotel Hücre Dansitesi Hasta Dağılımı**

#### 4.3.2 Endotel Varyasyon Katsayısı

Endotel Varyasyon Katsayısı(CV) gruplar arası karşılaştırıldığı zaman çalışma grubunda  $31,27 \pm 7,22$  ve kontrol grubunda  $31,07 \pm 4,67$  değerlerine ulaşılmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,899$ ).

**Tablo 5 Endotel Varyasyon Katsayısı Değerlerinin Karşılaştırılması**

	Çalışma grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	p
CV(Ort±SD)	$31,27 \pm 7,22$	$31,07 \pm 4,67$	0,899*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* One-way Anova

#### 4.3.3 Endotel Hexagonalite

Endotel Hexagonalite(HEX) gruplar arası karşılaştırıldığı zaman çalışma grubunda  $70,33 \pm 6,28$  ve kontrol grubunda  $70,03 \pm 4,61$  değerlerine ulaşılmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,855$ ).

**Tablo 6 Hexagonalite Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:30)</b>	<b>p</b>
<b>HEX(Ort±SD)</b>	70,33±6,28	70,03±4,61	0,855*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* One-way Anova

#### 4.3.4 Santral Kornea Kalınlığı

Santral Kornea Kalınlığı(SKK) gruplar arası karşılaştırıldığı zaman çalışma grubunda 559,40±33,22µm ve kontrol grubunda 561,17±40,77µm değerlerine ulaşılmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır(p=0,709).

**Tablo 7 Santral Kornea Kalınlığı Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:30)</b>	<b>p</b>
<b>SKK(Ort±SD)</b>	559,40±33,22	561,17±40,77	0,709*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* One-way Anova

#### 4.4 Korneal Topografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Korneal Topografide ön kamara bilgileri değerlendirildiği zaman; iridokorneal açı, çalışma grubunda 45,83±7,08° olarak ölçülmüş olup kontrol grubunda 40,43±7,84° olarak ölçülmüştür. Ölçüm sonuçlarına göre çalışma grubunda iridokorneal açı anlamlı bir şekilde daha yüksek çıkmıştır(p=0,07). Ön kamara hacmi değerlendirildiği zaman ise çalışma grubu ölçümleri 142,1±29,27microL ve kontrol grubu ölçümleri 120,90±37,13microL olarak tespit edilmiş olup aralarında anlamlı bir farklılık mevcuttur(0,017). Ön kamara derinliği(ACD) değerleri karşılaştırıldığında ise çalışma grubu ACD 3,07±0,4 mm ve kontrol grubu ACD 2,73±0,58 mm olarak ölçülmüş olup aralarında anlamlı bir farklılık mevcuttur(p=0,010). Tüm bu ölçümler NVG grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.



Santral kornea kalınlığına bakıldığı zaman ise Çalışma grubu SKK 584,57±50µm ve kontrol grubu SKK 584,97±47,46µm olarak ölçülmüş olup anlamlı bir fark tespit edilememiştir(p=0,975).

**Tablo 8 Korneal Topografi Ön Kamara Bilgilerinin Karşılaştırılması**

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:30)</b>	<b>P</b>
<b>İrido Korneal Açığı(Ort±SD)</b>	45,83±7,08	40,43±7,84	0,007*
<b>Hacim(Ort±SD)</b>	142,1±29,27	120,90±37,13	0,017*
<b>ACD(Ort±SD)</b>	3,07±0,4	2,73±0,58	0,010*
<b>SKK(Ort±SD)</b>	584,57±50	584,97±47,46	0,975*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* İndependent-Samples T test

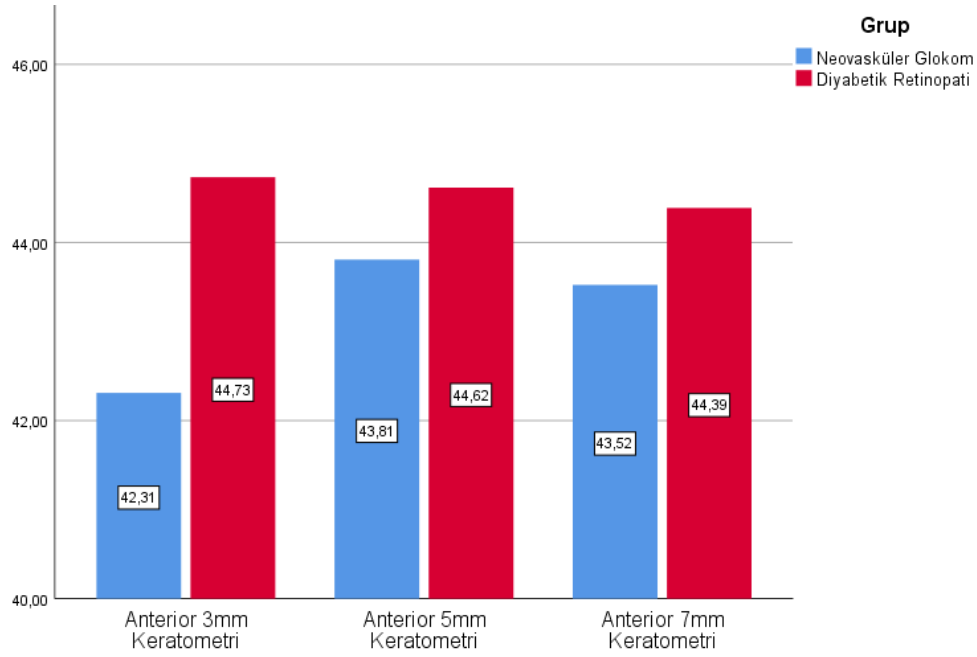
Anterior santral korneal tanjansiyel ölçümler karşılaştırıldığında çalışma grubunda ortalama anterior 3mm'den 42,31±7,50D, anterior 5mm'den 43,80±1,58D ve anterior 7mm'den 43,52±1,51D olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise ortalama anterior 3mm'den 44,73±1,60D, anterior 5mm'den 44,61±1,52D ve anterior 7mm'den 44,38±1,47D olarak ölçülmüştür. Santral 3mm ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilemez iken(p=0,089), santral 5mm(p=0,049) ve santral 7mm(p=0,029) ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı olarak fark mevcuttur.

**Tablo 9 Kornea Tanjansiyel Ölçümlerinin Karşılaştırılması**

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:30)</b>	<b>P</b>
<b>3mm(Ort±SD)</b>	42,31±7,50	44,73±1,60	0,089*
<b>5mm(Ort±SD)</b>	43,80±1,58	44,61±1,52	0,049*
<b>7mm(Ort±SD)</b>	43,52±1,51	44,38±1,47	0,029*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* İndependent-Samples T test



**Grafik 3 Kornea Tanjansiyel Ölçümlerinin Karşılaştırılması**

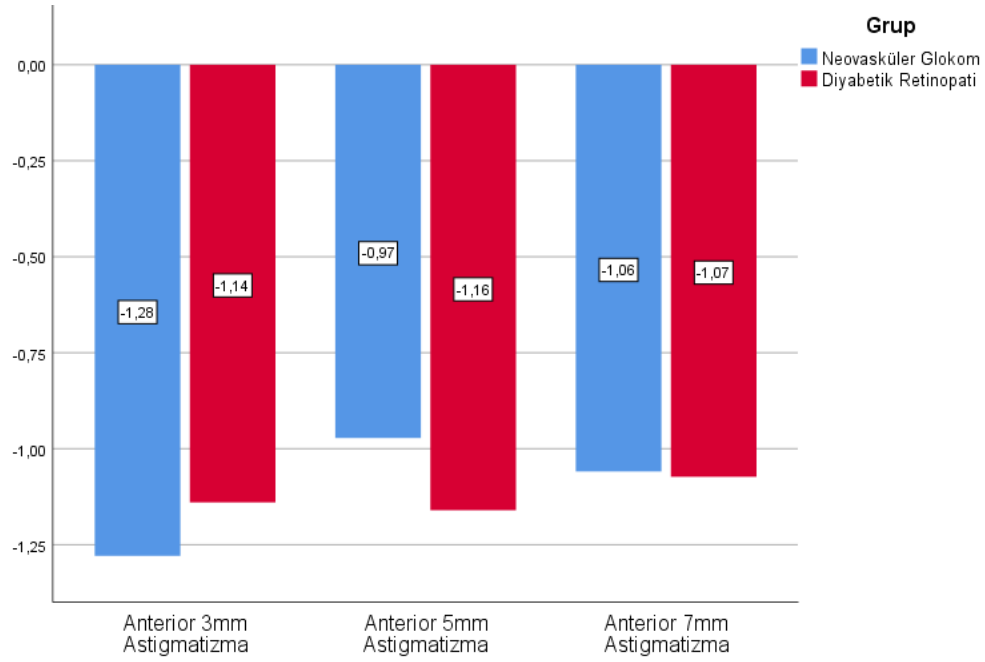
Anterior korneal astigmatlar karşılaştırıldığında çalışma grubunda ortalama anterior 3mm astigmat  $(-1,27) \pm (1,27)D$ , anterior 5mm astigmat  $(-0,97) \pm (0,77)D$  ve anterior 7mm astigmat  $(-1,05) \pm (0,67)D$  olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise ortalama anterior 3mm astigmat  $(-1,14) \pm (1,15)D$ , anterior 5mm astigmat  $(-1,16) \pm (1,10)D$  ve anterior 7mm astigmat  $(-1,07) \pm (0,94)D$  olarak ölçülmüştür. Korneal astigmat değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark elde edilememiştir ( $p > 0,05$ )

**Tablo 10 Korneal Astigmat Değerlerinin Karşılaştırılması**

	Çalışma grubu (n:30)	Kontrol Grubu (n:30)	P
3mm (Ort±SD)	$(-1,27) \pm (1,27)$	$(-1,14) \pm (1,15)$	0,661*
5mm (Ort±SD)	$(-0,97) \pm (0,77)$	$(-1,16) \pm (1,10)$	0,447*
7mm (Ort±SD)	$(-1,05) \pm (0,67)$	$(-1,07) \pm (0,94)$	0,949*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* Independent-Samples T test



**Grafik 4 Korneal Astigmat Değerlerinin Karşılaştırılması**

#### 4.5 RNFL Bulgularının Değerlendirilmesi

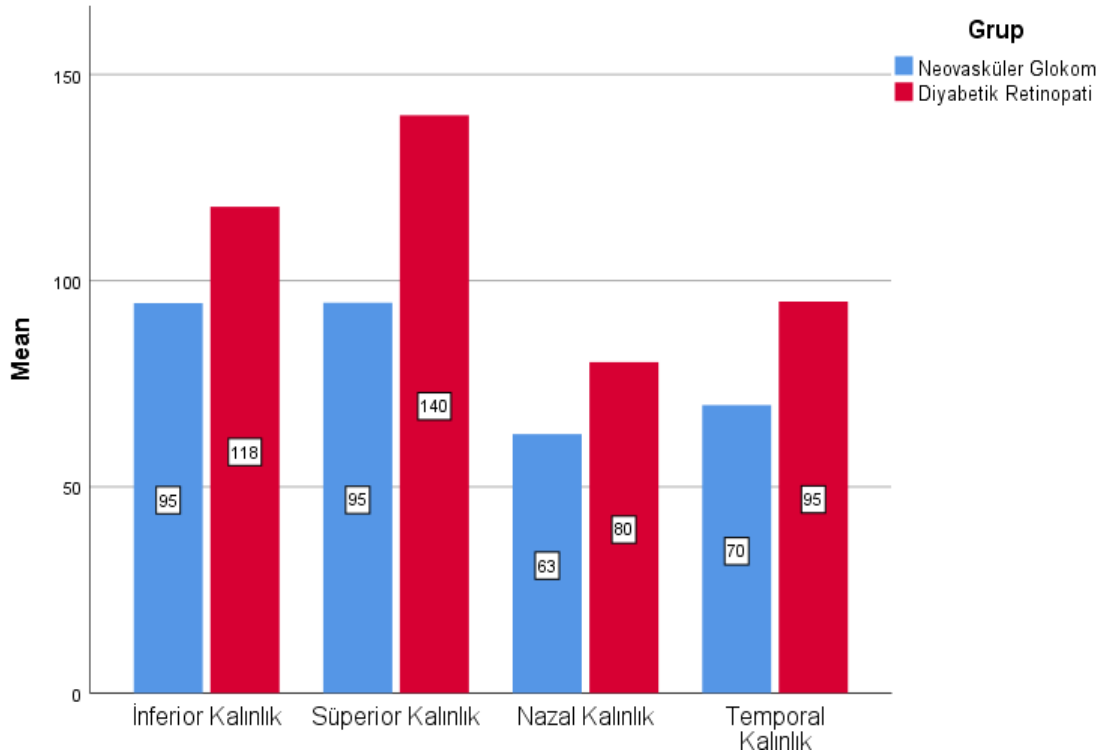
RNFL Bulguları değerlendirildiğinde; inferior nöral rim kalınlığı çalışma grubunda,  $94,53 \pm 19,81 \mu\text{m}$  ve kontrol grubunda  $117,91 \pm 19,80 \mu\text{m}$  olarak ölçülmüş olup neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Süperior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $94,63 \pm 30,85 \mu\text{m}$  ve kontrol grubunda  $140,10 \pm 108,87 \mu\text{m}$  olarak ölçülmüş olup neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Nazal nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $62,80 \pm 29,75 \mu\text{m}$  ve kontrol grubunda  $80,26 \pm 23,08 \mu\text{m}$  olarak ölçülmüş olup neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Temporal nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $69,80 \pm 23,06 \mu\text{m}$  ve kontrol grubunda  $94,91 \pm 17,47 \mu\text{m}$  olarak ölçülmüş olup neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,01$ ).

**Tablo 11 RNFL Bulgularının Karşılaştırılması**

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:30)</b>	<b>p</b>
<b>İnferior(Ort±SD)</b>	94,53±19,81	117,91±19,80	0,000*
<b>Süperior(Ort±SD)</b>	94,63±30,85	140,10±108,87	0,032*
<b>Nasal(Ort±SD)</b>	62,80±29,75	80,26±23,08	0,014*
<b>Temporal(Ort±SD)</b>	69,80±23,06	94,91±17,47	0,000*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* İndependent-Samples T test

**Grafik 5 RNFL Değerlerinin Karşılaştırılması**

RNFL Subgrupları değerlendirildiğinde Nazal-Süperior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $88,53 \pm 34,98 \mu\text{m}$  ve kontrol grubunda  $107,91 \pm 21,73 \mu\text{m}$  olarak ölçülmüş neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Temporal-Süperior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $101,10 \pm 30,79 \mu\text{m}$  ve kontrol

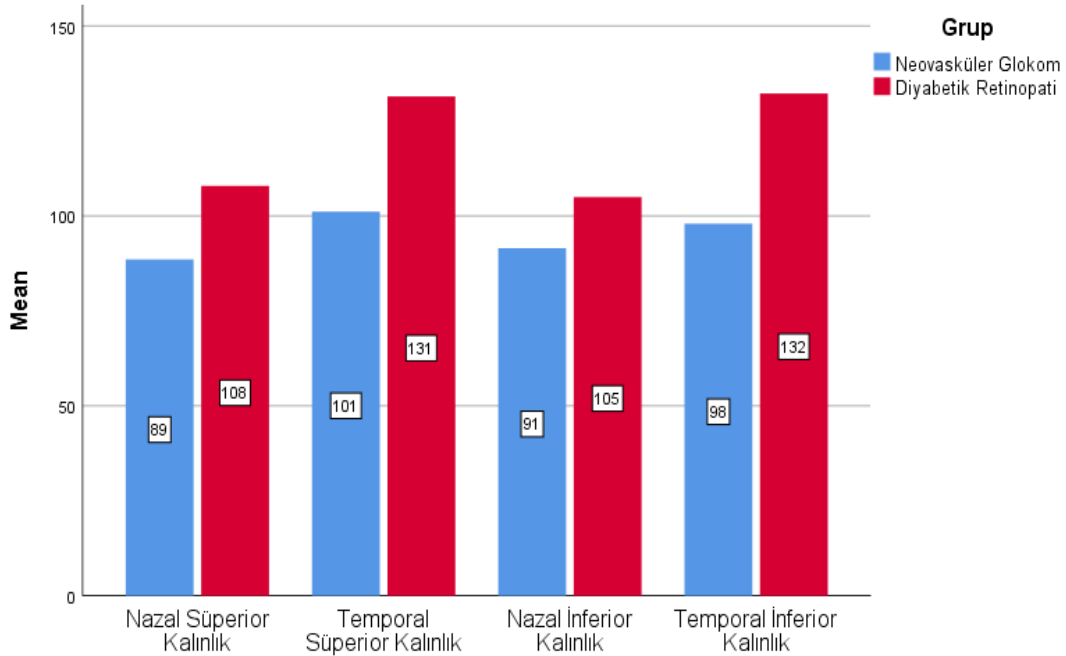
grubunda  $131,44 \pm 24,37$   $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüş olup neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,01$ ). Nazal-İnferior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $91,47 \pm 28,75$   $\mu\text{m}$  ve kontrol grubunda  $104,93 \pm 22,98$   $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüş olup neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Temporal-İnferior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $97,97 \pm 20,88$   $\mu\text{m}$  ve kontrol grubunda  $132,21 \pm 23,91$   $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüş olup neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,01$ ).

**Tablo 12 RNFL Subgrupların Karşılaştırılması**

	<b>Çalışma grubu (n:30)</b>	<b>Kontrol Grubu (n:30)</b>	<b>P</b>
Nazal-Süperior(Ort±SD)	88,53±34,98	107,91±21,73	0,013*
Temporal-Süperior(Ort±SD)	101,10±30,79	131,44±24,37	0,000*
Nazal-İnferior(Ort±SD)	91,47±28,75	104,93±22,98	0,050*
Temporal-İnferior(Ort±SD)	97,97±20,88	132,21±23,91	0,000*

(Ort±SD): Ortalama ± Standart deviyasyon

\* Independent-Samples T test



**Grafik 6 RNFL Subgrupların Karşılaştırılması**

## 5. TARTIŞMA

Diyabet hastalığı yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olan, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de insidansı ve prevalansı giderek artan bir hastalık durumundadır. Dünya genelinde 415 milyon, Türkiye’de ise 11.8 milyon diyabet hastasının olduğu tahmin edilmektedir. Yakın gelecekte ise her 10 kişiden birisinin diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir. Bu yönüyle bakıldığı zaman sadece diyabet hastalığı değil diyabete bağlı gelişen komplikasyonların da sayısının artacağı aşikar görünmektedir.

Diyabetik retinopati yaşam kalitesini bozan oldukça ciddi bir morbidite oluşturan bir komplikasyondur. Diyabetik retinopati, gelişmiş ülkelerde çalışan yetişkinler arasında görme bozukluğunun en sık nedenidir. Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar çalışmaları diyabetik retinopatinin patofizyolojik değişikliklerine dair bilgilerimizi arttırdı ve bu çalışmalar son zamanlarda diyabetik maküler ödem için yeni tedavi seçenekleriyle sonuçlandı. Dahası, tarama programları ve erken teşhis görmeyi tehdit eden diyabetik retinopatinin erken tedavisini sağlamıştır. Alandaki bu ilerlemelere rağmen, diyabetik retinopatinin prevalansı %40'ın üzerinde seyretmektedir. Küresel olarak, diyabetik retinopatili yaklaşık 93 milyon, proliferatif retinopatili 17 milyon, diyabetik maküler ödemli 21 milyon ve görmeyi tehdit eden düzeyde retinopatiyle 28 milyon hasta takip edilmektedir[119]. Bu kadar yüksek morbidite oranı diyabetik retinopatiyi önemli bir halk sağlığı ve ekonomik problem haline getirmektedir.

İris neovaskülarizasyonu 1868'de Bader tarafından tarif edildi ve 1879'da Deutschmann, neovasküler glokom ile ilişkisini gösterdi. Nettleship, 1888'de neovaskülarizasyonun diyabetik retinopati ile ilişkisini vurguladı ve Coats 1906'da

santral retinal ven trombozu ile iris neovaskularizasyonu arasındaki bağlantıyı gösterdi. Salus ise 1928 yılında, iris neovaskularizasyonuna “rubeosisiridis diyabetik” adını verdi, ancak birçok etiolojinin varlığı nedeniyle onu “rubeosisiridis” olarak değiştirdi. Neovasküler Glokom (NVG) terimi ise ilk defa 1963 yılında Weiss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılmıştır.

Liao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucuna göre glokom nedeniyle takip edilen 8306 hastanın 483 tanesinde(%5.8) neovasküler glokom mevcut idi[120]. Ayrıca neovasküler glokom ile takipli hastalarda ise DR ise %39.7 ile NVG’a sebep olan majör faktör olarak göze çarpmaktadır. Mocanu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise tüm glokom hastaları arasında NVG’un %3.9’luk bir orana sahip olduğunu göstermektedir[78].

Speküler mikroskopi bulguları açısından glokom hastaları değerlendirildiği zaman ise farklı hasta gruplarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde neovasküler glokom hastalar özelinde endotel fonksiyonunu değerlendiren bir çalışma bulunmamakla birlikte farklı glokom gruplarında çeşitli sonuçlar elde edilmiş bulunmaktadır. Jianyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada glokom hastaları ve sağlıklı popülasyonun karşılaştırıldığı çalışmada Endotel hücre dansitesi(CD) sayımı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır[121]. Varshini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 407 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup PAKG’lu hastalar ile PAAG hastaları karşılaştırıldığında CD sayımları, hexagonalite(HEX) ve hücre varyasyon katsayısı(CV) arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır[122]. Tomaszewski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmaya 217 hasta dahil edilmiş olup psödoeksfolyasyon sendromu hastalarında sağlıklı popülasyona göre CD sayısı anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur[123]. Zi-Yan Yu ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada 60 PAAG hastası sağlıklı popülasyonla karşılaştırılmış olup CD sayımları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ancak CV ve HEX ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır[124].

Bizim çalışmamızda ise NVG’lu hastalar ile DR’li hastalar speküler mikroskopi bulguları değerlendirildiği zaman endotel Hücre Dansitesi(CD) gruplar

arası karşılaştırıldığında çalışma grubunda  $2197 \pm 381$  ve kontrol grubunda  $2245 \pm 429$  değerlerine ulaşılmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,719$ ). Endotel Varyasyon Katsayısı(CV) gruplar arası karşılaştırıldığı zaman ise çalışma grubunda  $31,27 \pm 7,22$  ve kontrol grubunda  $31,07 \pm 4,67$  değerleri bulunmuştur ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,899$ ). Endotel Hexagonalite(HEX) ölçümleri gruplar arası karşılaştırıldığı zaman ise çalışma grubunda  $70,33 \pm 6,28$  ve kontrol grubunda  $70,03 \pm 4,61$  ölçümleri yapılmıştır ve yine gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,855$ ). Bizim çalışmamızda speküler mikroskopi bulguları açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Yapılmış birçok çalışmada tüm glokom hastalarında endotel hücre sayılarının azaldığı gösterilmiştir. Glokom hastalarında endotel fonksiyon kaybının hem glokom hastalığının kendisine hemde glokoma bağlı kullanılan ilaçlarının endotel üzerine etkisine bağlanmaktadır. GİB'nin çok fazla arttığı PAKG'ü hastalarında endotel fonksiyon kaybının direkt GİB'na bağlı olduğu düşünülürken NTG'lu hastalarda meydana gelen endotel fonksiyon kaybının ise ilaçların içerisinde bulunana prezervanlara uzun süre maruziyet sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Glokomdan bağımsız olarak diyabetik hastalarda da endotel hücre sayımının aynı şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Diyabetik faktörler; NVG'a bağlı GİB artışı sonrası endotel hasarlanması ve medikal tedavi nedeniyle ilaçlara maruziyet faktörleri NVG glokom hastalarında bir araya gelmektedir. Bu faktörlerin hepsi bir araya geldiğinde ve GİB'nda hızlı bir artış gelmesiyle endotel fonksiyonu hızlı bir şekilde bozulmakta ve korneal ödem meydana gelmektedir. Bu açıdan bakıldığı zaman NVG hastalarında kornea endotel fonksiyonunun bozulacağı düşünülmektedir.

Santral Kornea Kalınlığı(SKK)'nin glokomlu hastaların klinik yönetimindeki rolü Oküler hipertansiyon(OHT) ile karşılaştırıldığında daha az bilinmektedir ve günümüzde halen tartışmalı konumu korumaktadır. Los Angeles Latino Göz Çalışması'nda 5970 glokom hastasının verileri incelendiğinde Primer açık açılı glokom(PAAG) oranı, normal veya kalın SKK'lara kıyasla ince olan kişilerde anlamlı olarak daha yüksekti[6]. Gil ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada primer açık açılı



glokom hastalarında santral korneal kalınlık  $541.13 \pm 36.98$  olarak bulunmuş olup kontrol grubu ile bir fark tespit edilememiştir[140]. Bununla birlikte, diğler populasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalar Batı Afrika'da[125], Doğu Asya'da[126] ve Çinlilerde[127, 128] nonglokomatöz ve glokomatöz gözler arasında benzer SKK ölçümleri gösterilmiştir. Hastane bazında yapılan bazı çalışmalarda, normal tansiyon glokomlu (NTG) gözler, PAAG'lu gözlerden ve normal gözlerden daha ince SKK ile ilişkilidir[129, 130]. Psödoeksfolyasyon glokom ve primer açđ kapanması glokomu (PAKG) bazı çalışmalarda sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında daha ince SKK ile ilişkilendirilmiştir[131, 132], ancak bazı çalışmalarda ise bir fark bulunamamıştır[133, 134].

Bizim yaptığımız çalışmada ise NVG ile takipli 30 hastanın 30 gözü NPDR ile takipli 30 hastanın 30 gözü ile karşılaştırılmış olup hastaların hem speküler mikroskopi ile hemde korneal topografi ile santral kornea kalınlık değerleri ölçülmüştür. Hastaların speküler mikroskopi bulgularına göre santral Kornea Kalınlığı(SKK) gruplar arası karşılaştırıldığında zaman çalışma grubunda  $559,40 \pm 33,22$  ve kontrol grubunda  $561,17 \pm 40,77$  değerlerine ulaşılmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ( $p=0,709$ ). Korneal topografi görüntüleme yöntemi ile santral kornea kalınlığına bakıldığında zaman ise çalışma grubu SKK  $584,57 \pm 50$  ve kontrol grubu SKK  $584,97 \pm 47,46$  olarak ölçülmüş olup anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $p=0,975$ ).

SKK ve glokom ilişkisi günümüzde halen tartışılan bir konu konumunda bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların birçoğu göstermektedir ki glokom hastalarının korneaları ile sağlıklı popülasyonun SKK arasında bir fark yoktur. Ancak yine de bazı çalışmalar glokomun ince kornea ile ilişkisini ortaya koyabilmişlerdir. Bu çalışmaların hepsini bir arada değerlendirdiğimiz zaman ince korneası bulunan hastalarda takip, tedavi ve endikasyon açısından daha dikkatli davranılması bir gerekliliktir. Ayrıca sağlıklı popülasyon içerisinde ince korneası mevcut olan hastalarda da NTG ve PAAG gelişme riski bazı çalışmalarda yüksek bulunmuştur. İnce kornea yapısının geç teşhis ve tedavi açısından risk faktörü olması nedeniyle ayrıca önemlidir. NVG glokom özelinde bakıldığında zaman ise akut dönemde GİB'nı hızlı bir biçimde yükseltmesinden

dolayı hastaların büyük bir çoğunluğunda korneal ödem bulunmakta ve SKK yükselebilmektedir. Korneal ödem gelişmediği sürece glokom hastaları ile sağlıklı popülasyon arasında SKK açısından fark beklenmemektedir.

Ön kamara derinliği değerlendirildiği zaman yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Glokom tipleri ayrı ayrı değerlendirildiği zaman birçok farklı sonuç mevcuttur. Varshini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ön kamara derinliğinin PAAG hastalarında anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir[122]. Alonso ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada 74 hasta değerlendirilmiş olup, çalışmanın sonuçlarına göre ön kamara hacminde ve ön kamara derinliğinde açı kapanması glokomunda açık açılara göre anlamlı olarak azalma gösterilmiştir[135]. Coakes'ın yaptığı çalışmada açı kapanması glokomlarında ön kamara derinliğinin azaldığı ve lazer iridektomi sonrası tekrar artış göstermediği tespit edilmiştir[136]. Hashemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6311 hasta değerlendirilmiş olup ön segment bulguları değerlendirilmiştir. Ön kamara derinliği, ön kamara volümü ve iridokorneal açı arasında anlamlı olarak korelasyon gösterilmiştir[137]. Unterlauff'ın yaptığı çalışmanın sonuçları da benzer şekilde PAKG hastalarında ön kamara derinliğinin ve volümünün azaldığını bizlere göstermiştir[138]. Aksoy ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı çalışma bizim çalışmamıza benzer bir çalışma olup pseudoeksfoliatif glokom(PEXG) olan 38 hasta, PAKG olan 15 hasta ve 33 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmıştır. Bu hastaların SKK, ön kamara hacmi, ön kamara derinliği ve iridokorneal açıları değerlendirilmiştir. PEXG hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir ancak PACG hastaları ve kontrol grubu arasında beklendiği şekilde ön kamara hacmi, ön kamara derinliği ve iridokorneal açı ölçümleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ancak SKK açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır[139]. Tüm bu sonuçlar toparlandığı zaman iridokorneal açının ön kamara derinliği ve hacmiyle direkt olarak korele olduğu anlaşılmaktadır.

Bizim çalışmamızda ise ön kamara derinliği ve hacmi değerlendirildiği zaman şu bulgulara ulaşılmıştır; iridokorneal açı, çalışma grubunda  $45,83 \pm 7,08$  olarak ölçülmüş olup kontrol grubunda  $40,43 \pm 7,84$  olarak ölçülmüştür. Ölçüm sonuçlarına göre çalışma grubunda iridokorneal açı anlamlı bir şekilde daha yüksek

çıkıştır(p=0,07). Ön kamara hacmi değerlendirildiği zaman ise çalışma grubu ölçümleri  $142,1 \pm 29,27$  ve kontrol grubu ölçümleri  $120,90 \pm 37,13$  olarak tespit edilmiş olup aralarında anlamlı bir farklılık mevcuttur(0,017). Ön kamara derinliği(ACD) değerleri karşılaştırıldığında ise çalışma grubu ACD  $3,07 \pm 0,4$  ve kontrol grubu ACD  $2,73 \pm 0,58$  olarak ölçülmüş olup aralarında anlamlı bir farklılık mevcuttur(p=0,010). Bizim çalışma sonuçlarımıza göre ön kamara açısı, ön kamara hacmi ve ön kamara derinliği birbiriyle korelasyon göstermekte olup neovasküler glokom hasta grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.

Ön kamara derinliği glokom hastalarının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olup glokomun klinik progresyonu açısından klinisyene fikir sağlamaktadır. Ön kamara hacmi de Ön kamara derinliği ile korelasyon gösteren bir ölçümdür. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki PAAG hastalarında ön kamara derinliğinde sağlıklı popülasyona göre anlamlı bir fark yoktur. Ancak PAKG hastaları izole olarak değerlendirildiğinde klinik olarak anlamlı bir şekilde ön kamara derinliği ve hacmi azalmaktadır. Bu azalmanın nedeni PAKG hastalarında gelişen mekanizma bilindiği zaman kolaylıkla anlaşılabilir. NVG hastaları değerlendirildiği zaman ise Ön kamara derinliğine ve hacminde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. NVG sekonder açı kapanması glokomu olup, açıda azalma ile birlikte değil açının üzerinde fibrovasküler bir membran oluşturarak açığı işlevsiz hale getiren bir glokomdur. Bu nedenle ön kamara basıncı ve ön kamara hacmi artmaktadır. Hacim artışı ile korele bir şekilde iridokorneal açı ve ön kamara derinliğinin de artması beklenen bir sonuçtur.

NVG hastalarında korneal topografi bulguları ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak çeşitli glokom grubu hastalıklarda çalışmalar mevcuttur. Pedro ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmada 111 PAAG hastası ve 106 sağlıklı gönüllü hastanın gözleri değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma kapsamında santral 3mm, 5mm ve 7mm'lik alanın elevasyon haritaları değerlendirilmiş olup santral 3mm'lik alanda kontrol grubuna karşı anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak santral 5mm ve 7mm'lik alanlar değerlendirildiği zaman glokom grubunda korneal diklik değerlerinin anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir[140]. Çocukluk çağı glokomlarının değerlendirildiği 28 hastalık bir

çalışmada anterior elevasyon haritaları değerlendirildiğinde korneal diklik açısından kontrol grubu ile farklılık saptanmamıştır. Daha dikkat çekici olan bulgu ise kontrol diklik açısından fark çıkmamasına rağmen korneal astigmatizmde belirgin derecede farklılık saptanmıştır ve bu farklılığın ana sebebinin posterior elevasyon olabileceği belirtilmektedir[141].

Bizim çalışmamızda Anterior santral korneal tanjansiyel ölçümler karşılaştırıldığında çalışma grubunda ortalama anterior 3mm  $42,31 \pm 7,50$ , anterior 5mm  $43,80 \pm 1,58$  ve anterior 7mm  $43,52 \pm 1,51$  olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise ortalama anterior 3mm  $44,73 \pm 1,60$ , anterior 5mm  $44,61 \pm 1,52$  ve anterior 7mm  $44,38 \pm 1,47$  olarak ölçülmüştür. Santral 3mm ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilemez iken ( $p=0,089$ ), santral 5mm ( $p=0,049$ ) ve santral 7mm ( $p=0,029$ ) ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı olarak fark mevcuttur. Anterior korneal astigmatlar karşılaştırıldığında çalışma grubunda ortalama anterior 3mm astigmat  $(-1,27) \pm (1,27)$ , anterior 5mm astigmat  $(-0,97) \pm (0,77)$  ve anterior 7mm astigmat  $(-1,05) \pm (0,67)$  olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunda ise ortalama anterior 3mm astigmat  $(-1,14) \pm (1,15)$ , anterior 5mm astigmat  $(-1,16) \pm (1,10)$  ve anterior 7mm astigmat  $(-1,07) \pm (0,94)$  olarak ölçülmüştür. Korneal astigmat değerleri iki grup arasında karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir fark elde edilememiştir ( $p>0,05$ )

Neovasküler glokom hastalarında literatürde yeterli çalışma bulunmaması nedeni ile elevasyon haritaları ve glokomun korneal astigmatizma üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Glokom hastaları üzerinde yapılan sınırlı sayıda çalışma neticesinde glokom hastalarında korneal astigmat değerlerinde artış olabileceği tahmin edilebilmektedir. Astigmat değerlerinde ki bu artışın anterior elevasyon artışı nedeniyle olabileceği gibi posterior elevasyon nedeniyle de olabileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş bulunmaktadır.

Glokom hastalığından RNFL takibi ile ilgili olarak birçok çalışma mevcuttur. Tigran ve arkadaşlarının yaptığı 2016 tarihli çalışmada 313 glokomlu göz kohort olarak 38 ay boyunca takip edilmiş olup takip sırasında RNFL değerlerinde hızlı bir azalma meydana gelmiştir[142]. İlk defa 2005 yılında 37 hasta üzerinde yapılan

Wollstein ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada RNFL nin glokom progresyon takibinde kullanılabileceği ve glokom hastalarında optik sinir kalınlığının belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile birlikte glokom progresyon takibinde OCT'nin kullanılabileceği düşüncesi ortaya atılmıştır[143]. Bu çalışmada kullanılan OCT cihazı prototip bir cihaz olup ilk defa 2008 yılında RNFL progresyon analizi yapabilen OCT cihazı piyasaya sürülmüştür. Cihazın piyasaya çıkması ile birlikte glokom hastalarında progresyon analizi çalışması sayıları gün geçtikçe artmıştır. 2009 ve 2010 yıllarında glokom hastalarında RNFL progresyon takibi ile ilgili 2 çalışma yapan Leung ve arkadaşları RNFL'de sadece sinir lifinin ortalama kalınlığının değil optik diski bölgesel değerlendirmenin, defektin büyüklüğü, şekli, derinliği, konumu ve disk merkezinden uzaklığını değerlendirmenin önemini ortaya koymuştur[144, 145]. Yine 2009 yılında Medeiros ve arkadaşlarının 253 göz üzerinde yaptığı çalışmada hastalar ortalama 4 yıl takip edilmiş olup 31(%13) hastada progresyon saptanmıştır. Ayrıca RNFL' nin sensitivitesi %77, spesifitesi %80 olarak değerlendirilmiştir[146].

Bizim çalışmamızda RNFL Bulguları değerlendirildiğinde; inferior nöral rim kalınlığı çalışma grubunda,  $94,53 \pm 19,81$  ve kontrol grubunda  $117,91 \pm 19,80$ ; Süperior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $94,63 \pm 30,85$  ve kontrol grubunda  $140,10 \pm 108,87$ ; Nazal nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $62,80 \pm 29,75$  ve kontrol grubunda  $80,26 \pm 23,08$ ; Temporal nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $69,80 \pm 23,06$  ve kontrol grubunda  $94,91 \pm 17,47$  olarak ölçülmüş olup neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur( $p < 0,01$ ). RNFL Subgrupları değerlendirildiğinde ise Nazal-Süperior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $88,53 \pm 34,98$  ve kontrol grubunda  $107,91 \pm 21,73$ ; Temporal-Süperior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $101,10 \pm 30,79$  ve kontrol grubunda  $131,44 \pm 24,37$ ; Nazal-İnferior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $91,47 \pm 28,75$  ve kontrol grubunda  $104,93 \pm 22,98$ ; Temporal-İnferior nöral rim kalınlığı, çalışma grubunda  $97,97 \pm 20,88$  ve kontrol grubunda  $132,21 \pm 23,91$  olarak ölçülmüş olup neovasküler glokom lehine anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur( $p < 0,05$ ).

OCT'nin 1991 yılında kullanıma girmesinden sonra glokom hastalarının takibinde makula OCT'nin kullanımı ile ilgili çeşitli çalışmalar çıkmıştır. Ancak 2005

yılında ilk defa prototip bir cihaz ile birlikte RNFL görüntülemesi yapılarak glokom takibinde kullanılmaya başlanmıştır. 2008 yılında yaygın kullanım amacı ile RNFL'nin piyasaya sürülmesi ile birlikte yapılan çalışmalar artmıştır. RNFL nin yüksek sensitivite ve spesifite ile glokomun progresyon analizini yapabildiği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş ve birçok çalışmayla doğrulanmıştır. RNFL'nin günümüzde glokom takibinin ayrılmaz bir parçası olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Glokom hastalarında optik sinirde incelmeye olduğu, C/D oranının arttığı, RNFL görüntülerinde retina sinir liflerinde incelmeye olduğu ve progresyon takiplerinde bu incelmeye giderek arttığı bilimsel bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda literatür ile korele bir şekilde nöral rimde neovasküler glokom lehine anlamlı bir azalış tespit edilmiştir. NVG hastalarında diğer glokom hastaları ile korele bir şekilde optik sinirde hasarlanma ve retina sinir liflerinde incelmeye olması beklenen bir bulgudur.

Çalışmamız sonucunda neovasküler glokomun ön segmentten başlayan ve sonuçlarıyla tüm globu etkileyen bir hastalık olması sebebiyle kornea ve ön kamara üzerine etkili olabileceği su götürmez bir gerçektir. Bu bulgular nedeniyle NVG takibinde ön segment bulguları dikkatlice takip edilmeli ve gerek tanı gerekse tedavi aşamalarında göz önünde bulundurulmalıdır

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışma ve kontrol grubu arasından demografik özellikler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.
2. Speküler Mikroskopi bulguları açısından NVG ile diyabetik retinopatili hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Endotel hücre dansitesi, endotel varyasyon katsayısı, endotel hexagonalite oranı ve santral kornea kalınlığı ölçümleri açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir( $p>0,05$ )
3. Ön kamara değerleri değerlendirildiğinde iki grup arasında ön kamara derinliği, iridokorneal açı ve ön kamara hacimleri açısından anlamlı bir fark mevcuttur. NVG glokom grubundan iridokorneal açı, ön kamara derinliği ve ön kamara hacmi ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Santral kornea kalınlığı değerlendirildiğinde iki grup arasından anlamlı bir fark tespit edilememiştir.
4. Korneal topografide tanjansiyel eğim haritası incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark mevcuttur. NVG grubunda korneal eğim anlamlı olarak daha düşük ölçülmüştür. Santral 3mm'den yapılan tanjansiyel eğim ölçümlerinde anlamlı bir fark görülmezken santral 5mm ve santral 7mm'den yapılan ölçümlerde NVG hasta grubunda anlamlı olarak azalma gözlenmiştir( $p<0,05$ ).
5. Korneal astigmat üzerine NVG'un bir etkisi tespit edilememiştir.

6. RNFL bulguları açısından iki grup değerlendirildiğinde çalışma ve kontrol grubu arasında neovasküler glokom lehine anlamlı olarak bir azalış tespit edilmiştir. Kadranlar incelendiğinde ise tüm kadranlarda defekt tespit edilmiş olup en anlamlı azalma inferior ve temporalde gözlenmiştir( $p<0,01$ ). Subgruplara bakıldığında ise tüm kadranlarda anlamlı bir defekt mevcut olup en anlamlı azalma Temporal-Inferior ve Temporal-Süperior kadranda gözlenmiştir( $p<0,01$ ).

Diyabet hastalığının artış gösterdiği günümüzde diyabet hastalığına bağlı komplikasyonlar da gün geçtikçe artmaktadır. Diyabetik retinopati ve buna bağlı gelişen Neovasküler glokom' da bu hastalıklardan bir tanesidir. Bu nedenle neovasküler glokomun göz üzerine yaptığı etkileri anlamak ve bu hastaları erken dönemde tespit edebilmek çok önemlidir. Neovasküler glokom takibi ve tedavisi çok güç ve önlenemez bir hastalıktır. Bu nedenle neovasküler glokom üzerinde çalışma sayılarının ve hasta sayılarının artırılması gerekmektedir. Ve hatta daha anlamlı sonuçlar elde edebilmek adına geniş hasta grupları ile uzun dönem takip çalışmaları planlanması gerekmektedir



## 7. KAYNAKLAR

1. Coats, G. and J.F. Streatfeild, *Further Cases of Thrombosis of the Central Vein*. 1906: J. & A. Churchill.
2. Fralick, F.B., *Rubeosis Iridis Diabetica*. American Journal of Ophthalmology, 1945. **28**(2): p. 123-139.
3. Weiss, D.I., R.N. Shaffer, and T.R. Nehrenberg, *Neovascular Glaucoma Complicating Carotid-Cavernous Fistula*. JAMA Ophthalmology, 1963. **69**(3): p. 304-307.
4. Havens, S.J. and V. Gulati, *Neovascular Glaucoma*. Dev Ophthalmol, 2016. **55**: p. 196-204.
5. Hoskins, H.D., Jr., *Neovascular glaucoma: current concepts*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1974. **78**(2): p. Op330-3.
6. Brown, G.C., et al., *Neovascular glaucoma. Etiologic considerations*. Ophthalmology, 1984. **91**(4): p. 315-20.
7. Duke-Elder, S., *System of Ophthalmology: Normal and abnormal development. Pt. 1. Embryology. v. 4. The physiology of the eye and of vision*. 1963: Mosby.
8. Snell, R.S. and M.A. Lemp, *Clinical Anatomy of the Eye*. 2013: Wiley.
9. Krachmer, J.H., M.J. Mannis, and E.J. Holland, *Cornea E-Book*. 2010: Elsevier Health Sciences.
10. Rufer, F., A. Schroder, and C. Erb, *White-to-white corneal diameter: normal values in healthy humans obtained with the Orbscan II topography system*. Cornea, 2005. **24**(3): p. 259-61.
11. Tucker, S.M., et al., *Corneal diameter, axial length, and intraocular pressure in premature infants*. Ophthalmology, 1992. **99**(8): p. 1296-300.

12. Black, J. and G. Hastings, *Handbook of Biomaterial Properties*. 1998: Springer US.
13. Gipson, I.K., et al., *Characteristics of a glycoprotein in the ocular surface glycocalyx*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. **33**(1): p. 218-27.
14. Krachmer, J.H., E.J. Holland, and M.J. Mannis, *Cornea, 2nd Edition Vol. 1: Fundamentals, Diagnosis and Management*. 2005: Elsevier Mosby.
15. Hanna, C., D.S. Bicknell, and J.E. O'Brien, *Cell turnover in the adult human eye*. Arch Ophthalmol, 1961. **65**: p. 695-8.
16. Wiley, L., et al., *Regional heterogeneity in human corneal and limbal epithelia: an immunohistochemical evaluation*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1991. **32**(3): p. 594-602.
17. Li, W., et al., *Niche regulation of corneal epithelial stem cells at the limbus*. Cell Res, 2007. **17**(1): p. 26-36.
18. Miller, W.L., *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management, 4th ed*. 2018. **95**(7): p. 625-626.
19. Meek, K.M. and C. Knupp, *Corneal structure and transparency*. Progress in retinal and eye research, 2015. **49**: p. 1-16.
20. Meek, K.M. and C. Boote, *The organization of collagen in the corneal stroma*. Exp Eye Res, 2004. **78**(3): p. 503-12.
21. Fini, M.E. and B.M. Stramer, *How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes*. Cornea, 2005. **24**(8 Suppl): p. S2-s11.
22. Marchant, J.K., et al., *Reduction of type V collagen using a dominant-negative strategy alters the regulation of fibrillogenesis and results in the loss of corneal-specific fibril morphology*. J Cell Biol, 1996. **135**(5): p. 1415-26.
23. Birk, D.E., *Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly*. Micron, 2001. **32**(3): p. 223-37.
24. Duke-Elder, S. and W.S. Duke-Elder, *System of Ophthalmology: Normal and abnormal development. pt. 1. Embryology. pt. 2. Congenital deformities*. 1963: Kimpton.

25. Muller, L.J., E. Pels, and G.F. Vrensen, *The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature*. Br J Ophthalmol, 2001. **85**(4): p. 437-43.
26. Simon, G. and Q. Ren, *Biomechanical behavior of the cornea and its response to radial keratotomy*. J Refract Corneal Surg, 1994. **10**(3): p. 343-51; discussion 351-6.
27. Maurice, D.M., *Some puzzles in the microscopic structure of the stroma*. J Refract Surg, 1999. **15**(6): p. 692-4.
28. Dua, H.S., et al., *Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer)*. Ophthalmology, 2013. **120**(9): p. 1778-85.
29. Cogan, D.G. and T. Kuwabara, *Growth and regenerative potential of Descemet's membrane*. Trans Ophthalmol Soc U K, 1971. **91**: p. 875-94.
30. Nuijts, R.M. and R.M.M.A. Nuijts, *Ocular Toxicity of Intraoperatively Used Drugs and Solutions*. 1995: Kugler Publications.
31. Watsky, M.A., et al., *Corneal endothelial junctions and the effect of ouabain*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1990. **31**(5): p. 933-41.
32. Stiemke, M.M., H.F. Edelhauser, and D.H. Geroski, *The developing corneal endothelium: correlation of morphology, hydration and Na/K ATPase pump site density*. Curr Eye Res, 1991. **10**(2): p. 145-56.
33. Yee, R.W., et al., *Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age*. Curr Eye Res, 1985. **4**(6): p. 671-8.
34. Bourne, W.M., L.R. Nelson, and D.O. Hodge, *Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. **38**(3): p. 779-82.
35. Geroski, D.H., et al., *Pump function of the human corneal endothelium. Effects of age and cornea guttata*. Ophthalmology, 1985. **92**(6): p. 759-63.
36. Bonanno, J.A., *Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump*. Experimental eye research, 2012. **95**(1): p. 2-7.
37. Polse, K.A., et al., *Hypoxic effects on corneal morphology and function*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1990. **31**(8): p. 1542-54.

38. McMahon, T.T. and K.A. Polse, *Effects of long term extended wear of PMMA lenses on corneal function: a case report*. J Am Optom Assoc, 1994. **65**(11): p. 788-90.
39. Doughty, M.J., A. Muller, and M.L. Zaman, *Assessment of the reliability of human corneal endothelial cell-density estimates using a noncontact specular microscope*. Cornea, 2000. **19**(2): p. 148-58.
40. Chiou, A.G., et al., *Confocal microscopy in cornea guttata and Fuchs' endothelial dystrophy*. Br J Ophthalmol, 1999. **83**(2): p. 185-9.
41. Mustonen, R.K., et al., *In vivo confocal microscopy of Fuchs' endothelial dystrophy*. Cornea, 1998. **17**(5): p. 493-503.
42. Richardson, M.R., et al., *Proteomic analysis of human aqueous humor using multidimensional protein identification technology*. Mol Vis, 2009. **15**: p. 2740-50.
43. Sharma, R.K., A.T. Rogojina, and K.V. Chalam, *Multiplex immunoassay analysis of biomarkers in clinically accessible quantities of human aqueous humor*. Molecular vision, 2009. **15**: p. 60-69.
44. Pizzirani, S. and H. Gong, *Functional Anatomy of the Outflow Facilities*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2015. **45**(6): p. 1101-26, v.
45. Tamm, E.R., *[Functional morphology of the outflow pathways of aqueous humor and their changes in open angle glaucoma]*. Ophthalmologie, 2013. **110**(11): p. 1026-35.
46. Tripathi, R.C., *The functional morphology of the outflow systems of ocular and cerebrospinal fluids*. Exp Eye Res, 1977. **25** Suppl: p. 65-116.
47. Gong, H., R.C. Tripathi, and B.J. Tripathi, *Morphology of the aqueous outflow pathway*. Microsc Res Tech, 1996. **33**(4): p. 336-67.
48. Alvarado, J.A., et al., *Endothelia of Schlemm's canal and trabecular meshwork: distinct molecular, functional, and anatomic features*. Am J Physiol Cell Physiol, 2004. **286**(3): p. C621-34.
49. Toris, C.B., et al., *Aqueous Humor Dynamics in Ocular Hypertensive Patients*. 2002. **11**(3): p. 253-258.
50. Johnson, M., *'What controls aqueous humour outflow resistance?'*. Experimental eye research, 2006. **82**(4): p. 545-557.

51. Alvarado, J.A., et al., *A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(11): p. 1500-5.
52. Krupin, T., M. Wax, and J. Moolchandani, *Aqueous production*. Trans Ophthalmol Soc U K, 1986. **105** ( Pt 2): p. 156-61.
53. Bairati, A., Jr. and N. Orzalesi, *The ultrastructure of the epithelium of the ciliary body. A study of the junctional complexes and of the changes associated with the production of plasmoid aqueous humour*. Z Zellforsch Mikrosk Anat, 1966. **69**: p. 635-58.
54. Burgoyne, C.F. and J.C. Morrison, *The Anatomy and Pathophysiology of the Optic Nerve Head in Glaucoma*. 2001. **10**(5): p. S16-S18.
55. Orgul, S. and G.A. Cioffi, *Embryology, anatomy, and histology of the optic nerve vasculature*. J Glaucoma, 1996. **5**(4): p. 285-94.
56. Schacknow, P.N. and J.R. Samples, *The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care*. 2010: Springer New York.
57. Broadway, D.C., *Visual field testing for glaucoma - a practical guide*. Community eye health, 2012. **25**(79-80): p. 66-70.
58. Hernandez, M.R., F. Igoe, and A.H. Neufeld, *Extracellular Matrix of the Human Optic Nerve Head*. American Journal of Ophthalmology, 1986. **102**(2): p. 139-148.
59. Kanski, J.J. and B. Bowling, *Kanski's Clinical Ophthalmology E-Book: A Systematic Approach*. 2015: Elsevier Health Sciences.
60. Jonas, J.B., W.M. Budde, and S. Panda-Jonas, *Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head*. Surv Ophthalmol, 1999. **43**(4): p. 293-320.
61. Hoffmann, E.M., et al., *Optic disk size and glaucoma*. Surv Ophthalmol, 2007. **52**(1): p. 32-49.
62. Anton, A., et al., *Mapping structural to functional damage in glaucoma with standard automated perimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy*. Am J Ophthalmol, 1998. **125**(4): p. 436-46.

63. Lin, S.C., et al., *Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis: a report by the American Academy of Ophthalmology*. *Ophthalmology*, 2007. **114**(10): p. 1937-49.
64. Stamper, R.L., et al., *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*. 2009: Mosby/Elsevier.
65. Airaksinen, P.J. and H. Nieminen, *Retinal nerve fiber layer photography in glaucoma*. *Ophthalmology*, 1985. **92**(7): p. 877-9.
66. Cheung, N., P. Mitchell, and T.Y. Wong, *Diabetic retinopathy*. *The Lancet*, 2010. **376**(9735): p. 124-136.
67. Ophthalmology, A.A.o., *Retina and vitreous*. 1998: American Academy of Ophthalmology.
68. Olsen, B.S., et al., *The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes*. *J Diabetes Complications*, 2004. **18**(3): p. 160-4.
69. Mohamed, Q., M.C. Gillies, and T.Y. Wong, *Management of diabetic retinopathy: a systematic review*. *Jama*, 2007. **298**(8): p. 902-16.
70. Chaturvedi, N., et al., *Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(2): p. 284-9.
71. Nannapaneni, S., K. Ramar, and S. Surani, *Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: A comprehensive literature review*. *World journal of diabetes*, 2013. **4**(6): p. 238-244.
72. Morrison, J.L., et al., *Diabetic retinopathy in pregnancy: a review*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016. **44**(4): p. 321-34.
73. Lee, R., T.Y. Wong, and C. Sabanayagam, *Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss*. *Eye Vis (Lond)*, 2015. **2**: p. 17.
74. Roy, S., S. Amin, and S. Roy, *Retinal fibrosis in diabetic retinopathy*. *Experimental eye research*, 2016. **142**: p. 71-75.

75. Yoshida, S., A. Yoshida, and T. Ishibashi, *Induction of IL-8, MCP-1, and bFGF by TNF-alpha in retinal glial cells: implications for retinal neovascularization during post-ischemic inflammation*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004. **242**(5): p. 409-13.
76. Semeraro, F., et al., *Diabetic Retinopathy: Vascular and Inflammatory Disease*. J Diabetes Res, 2015. **2015**: p. 582060.
77. Cheng, T., et al., *Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA expression in cultured rat Muller cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(3): p. 581-91.
78. Mocanu, C., et al., *[Neovascular glaucoma--retrospective study]*. Oftalmologia, 2005. **49**(4): p. 58-65.
79. Hayreh, S.S., et al., *Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion*. Ophthalmology, 1983. **90**(5): p. 488-506.
80. Lee, P., C.C. Wang, and A.P. Adamis, *Ocular neovascularization: an epidemiologic review*. Surv Ophthalmol, 1998. **43**(3): p. 245-69.
81. Armaly, M.F. and P.J. Baloglou, *Diabetes mellitus and the eye. 1. Changes in the anterior segment*. Arch Ophthalmol, 1967. **77**(4): p. 485-92.
82. Madsen, P.H., *Haemorrhagic glaucoma. Comparative study in diabetic and nondiabetic patients*. Br J Ophthalmol, 1971. **55**(7): p. 444-50.
83. Ohrt, V., *The frequency of rubeosis iridis in diabetic patients*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1971. **49**(2): p. 301-7.
84. Nielsen, N.V., *The prevalence of glaucoma and ocular hypertension in type 1 and 2 diabetes mellitus. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster, Denmark*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1983. **61**(4): p. 662-72.
85. Chandler, P.A., et al., *Chandler and Grant's Glaucoma*. 1997: Williams & Wilkins.
86. Leung, D.W., et al., *Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen*. Science, 1989. **246**(4935): p. 1306-9.

87. Aiello, L.P., et al., *Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders*. N Engl J Med, 1994. **331**(22): p. 1480-7.
88. Ayaki, M., *Development of neovascular glaucoma in the course of interferon alfa therapy for hepatitis type C*. Br J Ophthalmol, 1994. **78**(3): p. 238.
89. Gartner, S. and P. Henkind, *Neovascularization of the iris (rubeosis iridis)*. Surv Ophthalmol, 1978. **22**(5): p. 291-312.
90. John, T., J.W. Sassani, and R.C. Eagle, Jr., *The myofibroblastic component of rubeosis iridis*. Ophthalmology, 1983. **90**(6): p. 721-8.
91. Sivak-Callcott, J.A., et al., *Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of neovascular glaucoma*. Ophthalmology, 2001. **108**(10): p. 1767-76; quiz1777, 1800.
92. Havens, S.J. and V. Gulati, *Neovascular Glaucoma*. Developments in ophthalmology, 2016. **55**: p. 196-204.
93. Laatikainen, L., et al., *Panretinal photocoagulation in central retinal vein occlusion: A randomised controlled clinical study*. The British journal of ophthalmology, 1977. **61**(12): p. 741-753.
94. Wand, M., et al., *Effects of panretinal photocoagulation on rubeosis iridis, angle neovascularization, and neovascular glaucoma*. Am J Ophthalmol, 1978. **86**(3): p. 332-9.
95. Laatikainen, L., *Preliminary report on effect of retinal panphotocoagulation on rubeosis iridis and neovascular glaucoma*. The British journal of ophthalmology, 1977. **61**(4): p. 278-284.
96. Murphy, R.P. and P.R. Egbert, *Regression of iris neovascularization following panretinal photocoagulation*. Arch Ophthalmol, 1979. **97**(4): p. 700-2.
97. Tasman, W., L.E. Magargal, and J.J. Augsburger, *Effects of argon laser photocoagulation on rubeosis iridis and angle neovascularization*. Ophthalmology, 1980. **87**(5): p. 400-2.
98. Horsley, M.B. and M.Y. Kahook, *Anti-VEGF therapy for glaucoma*. Curr Opin Ophthalmol, 2010. **21**(2): p. 112-7.



99. Grisanti, S., et al., *Intracameral bevacizumab for iris rubeosis*. Am J Ophthalmol, 2006. **142**(1): p. 158-60.
100. SooHoo, J.R., L.K. Seibold, and M.Y. Kahook, *Recent advances in the management of neovascular glaucoma*. Semin Ophthalmol, 2013. **28**(3): p. 165-72.
101. Hayreh, S.S., et al., *Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion. A 10-year prospective study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1990. **228**(4): p. 281-96.
102. *Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group*. Am J Ophthalmol, 1976. **81**(4): p. 383-96.
103. *Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. The Diabetic Retinopathy Study Research Group*. Arch Ophthalmol, 1979. **97**(4): p. 654-5.
104. Neupert, J.R., et al., *Rapid resolution of venous stasis retinopathy after carotid endarterectomy*. Am J Ophthalmol, 1976. **81**(5): p. 600-2.
105. Allen, R.C., et al., *Filtration surgery in the treatment of neovascular glaucoma*. Ophthalmology, 1982. **89**(10): p. 1181-7.
106. Cornish, K.S., et al., *Intravitreal bevacizumab and augmented trabeculectomy for neovascular glaucoma in young diabetic patients*. Eye (Lond), 2009. **23**(4): p. 979-81.
107. Grewal, D.S., et al., *Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy a pilot study*. Ophthalmology, 2008. **115**(12): p. 2141-2145.e2.
108. Popescu, V., et al., *The efficiency of subconjunctival bevacizumab in refractory glaucoma - case report*. Journal of medicine and life, 2015. **8**(1): p. 103-105.
109. Kahook, M.Y., J.S. Schuman, and R.J. Noecker, *Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2006. **37**(2): p. 144-6.
110. Kahook, M.Y., J.S. Schuman, and R.J. Noecker, *Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2006. **37**(2): p. 148-50.

111. Choi, J.Y., J. Choi, and Y.D. Kim, *Subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy in eyes with refractory glaucoma: a case series*. Korean J Ophthalmol, 2010. **24**(1): p. 47-52.
112. Joshi, A.B., R.K. Parrish, 2nd, and W.F. Feuer, *2002 survey of the American Glaucoma Society: practice preferences for glaucoma surgery and antifibrotic use*. J Glaucoma, 2005. **14**(2): p. 172-4.
113. Netland, P.A., *The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (An AOS Thesis)*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 2009. **107**: p. 325-342.
114. Courville, C.B., M.K. Smolek, and S.D. Klyce, *Contribution of the ocular surface to visual optics*. Experimental Eye Research, 2004. **78**(3): p. 417-425.
115. Wegener, A. and H. Laser, *Imaging of the spatial density distribution on the capsule of the lens with Scheimpflug photography*. Ophthalmic Res, 1996. **28 Suppl 2**: p. 86-91.
116. Lopez de la Fuente, C., et al., *Repeatability of ocular measurements with a dual-Scheimpflug analyzer in healthy eyes*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 808646.
117. Wang, L., M. Shirayama, and D.D. Koch, *Repeatability of corneal power and wavefront aberration measurements with a dual-Scheimpflug Placido corneal topographer*. J Cataract Refract Surg, 2010. **36**(3): p. 425-30.
118. Olsen, T., *Improved accuracy of intraocular lens power calculation with the Zeiss IOLMaster*. Acta Ophthalmol Scand, 2007. **85**(1): p. 84-7.
119. Yau, J.W., et al., *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. Diabetes Care, 2012. **35**(3): p. 556-64.
120. Liao, N., et al., *Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China*. BMC ophthalmology, 2016. **16**: p. 14-14.
121. Huang, J., et al., *Comparison of Noncontact Specular and Confocal Microscopy for Evaluation of Corneal Endothelium*. Eye Contact Lens, 2018. **44 Suppl 1**: p. S144-s150.
122. Varadaraj, V., et al., *Evaluation of Angle Closure as a Risk Factor for Reduced Corneal Endothelial Cell Density*. J Glaucoma, 2017. **26**(6): p. 566-570.

123. Tomaszewski, B.T., R. Zalewska, and Z. Mariak, *Evaluation of the endothelial cell density and the central corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma*. Journal of ophthalmology, 2014. **2014**: p. 123683-123683.
124. Yu, Z.-Y., L. Wu, and B. Qu, *Changes in corneal endothelial cell density in patients with primary open-angle glaucoma*. World journal of clinical cases, 2019. **7**(15): p. 1978-1985.
125. Sng, C., et al., *Central Corneal Thickness and its Associations With Ocular and Systemic Factors in an Urban West African Population*. Am J Ophthalmol, 2016. **169**: p. 268-275.
126. Day, A.C., et al., *Central corneal thickness and glaucoma in East Asian people*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(11): p. 8407-12.
127. Wang, D., et al., *Intraocular pressure, central corneal thickness, and glaucoma in chinese adults: the liwan eye study*. Am J Ophthalmol, 2011. **152**(3): p. 454-462.e1.
128. xu, L., et al., *Central Corneal Thickness and Glaucoma in Adult Chinese: The Beijing Eye Study*. Journal of glaucoma, 2008. **17**: p. 647-53.
129. Shah, S., et al., *Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic*. Ophthalmology, 1999. **106**(11): p. 2154-60.
130. Shin, J., et al., *The effect of corneal biomechanical properties on rebound tonometer in patients with normal-tension glaucoma*. Am J Ophthalmol, 2015. **159**(1): p. 144-54.
131. Ozcura, F., S. Aydin, and V. Dayanir, *Central corneal thickness and corneal curvature in pseudoexfoliation syndrome with and without glaucoma*. J Glaucoma, 2011. **20**(7): p. 410-3.
132. Tan, H.K., et al., *A Study on the Central Corneal Thickness of Primary Angle Closure and Primary Angle Closure Glaucoma and Its Effect on Visual Field Progression*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2015. **4**(3): p. 161-5.
133. Grise-Dulac, A., et al., *Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes*. J Glaucoma, 2012. **21**(7): p. 486-9.
134. Kocabeyoglu, S., et al., *In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Corneas in Patients With Exfoliation Syndrome*. J Glaucoma, 2016. **25**(2): p. 193-7.

135. Alonso, R.S., et al., *Glaucoma anterior chamber morphometry based on optical Scheimpflug images*. Arq Bras Oftalmol, 2010. **73**(6): p. 497-500.
136. Coakes, R.L., D. Lloyd-Jones, and R.A. Hitchings, *Anterior chamber volume. Its measurement and clinical application*. Trans Ophthalmol Soc U K, 1979. **99**(1): p. 78-81.
137. Hashemi, H., et al., *Anterior Chamber Angle and Anterior Chamber Volume in a 40- to 64-Year-Old Population*. Eye Contact Lens, 2016. **42**(4): p. 244-9.
138. Unterlauff, J.D., Y. Yafai, and P. Wiedemann, *Changes of anterior chamber architecture induced by laser peripheral iridotomy in acute angle closure crisis*. Int Ophthalmol, 2015. **35**(4): p. 549-56.
139. Ozkan Aksoy, N., et al., *Evaluation of Anterior Segment Parameters in Pseudoexfoliative Glaucoma, Primary Angle-Closure Glaucoma, and Healthy Eyes*. Turk J Ophthalmol, 2018. **48**(5): p. 227-231.
140. Gil, P., et al., *Corneal Elevation Topography in Primary Open Angle Glaucoma*. J Glaucoma, 2017. **26**(2): p. e41-e45.
141. Patil, B., et al., *Corneal changes in childhood glaucoma*. Ophthalmology, 2015. **122**(1): p. 87-92.
142. Kostanyan, T., et al., *Glaucoma Structural and Functional Progression in American and Korean Cohorts*. Ophthalmology, 2016. **123**(4): p. 783-788.
143. Wollstein, G., et al., *Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma*. Arch Ophthalmol, 2005. **123**(4): p. 464-70.
144. Leung, C.K., et al., *Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study*. Ophthalmology, 2009. **116**(7): p. 1257-63, 1263.e1-2.
145. Leung, C.K., et al., *Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: analysis of the retinal nerve fiber layer map for glaucoma detection*. Ophthalmology, 2010. **117**(9): p. 1684-91.
146. Medeiros, F.A., et al., *Detection of glaucoma progression with stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009. **50**(12): p. 5741-8.

## GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Retinopatiye Bağlı Gelişen Neovasküler Glokom Olgularında Korneal Topografi,Speküler Mikroskop ve Optik Sinir Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	33

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep
	TELEFON	0342 360 12 00-Dahili 4800
	FAKS	-
	E-POSTA	etikkurul@gantep.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Necdet BEKİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diger ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	2019/492 karar numarası ile onay almış çalışmanın isim değişikliği sunumu				

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Retinopatiye Bağlı Gelişen Neovasküler Glokom Olgularında Korneal Topografi,Speküler Mikroskop ve Optik Sinir Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	33

KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No:2020/33</b>	<b>Tarih: 15.01.2020</b>
	Sorumlu Araştırması Prof.Dr.Necdet BEKİR olan 2019/492 karar numarası ile onay almış “Diyabetik Retinopatiye Bağlı Gelişen Neovasküler Glokom Olgularında Korneal Topografi Bulgularının Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma için 13.01.2020 tarihinde Sorumlu Araştırmacı tarafından verilen dilekçe incelenmiş olup, çalışma başlığının “Diyabetik Retinopatiye Bağlı Gelişen Neovasküler Glokom Olgularında Korneal Topografi,Speküler Mikroskop ve Optik Sinir Analiz Bulgularının Değerlendirilmesi” olarak değiştirilmesine oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınması gerekmektedir.	

<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr.Aysun BARANSEL ISIR	ADLI TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Özlem ALTINDAĞ	FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Birgül ÖZÇIRPICI	HALK SAĞLIĞI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Muradiye NACAĞ	TIBBİ FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlker SEÇKİNER	ÜROLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet KESKİN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sinan AKBAYRAM	ÇOCUK HEMATOLOJİ ve ONKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ramazan BAL	FİZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Umut ELBOĞA	NÜKLEER TIP	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Serkan GÜRGÜL	BİYOFİZİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Eda Didem YALÇIN	AĞIZ DIŞ ve ÇENE RADYOLOJİSİ	Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Gönül KARATAŞ DURUSOY	GÖZ HASTALIKLARI	Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğ. Arş. Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emine Aybüken YILDIRIM	AVUKAT (Hukukçu)	Gaziantep Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hasan KİCIKOĞLU	OKUL ÖNCESİ ÖĞRETMENİ	Gaziantep Anaokulu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.