



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRİMER AÇIK AÇILI VE PREPERİMETRİK GLOKOMLU
GÖZLERDE MAKULER GANGLİON HÜCRE KOMPLEKSİ
KALINLIĞI İLE GÖRME ALANI DUYARLIK PARAMETRELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

DR. OZAN BURGAZDERE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖZCAN OCAKOĞLU**

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimimde bilgi, beceri ve tecrübelerini bana aktaran, yetişmemde büyük emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Osman Şevki Arslan'a ve çok değerli hocalarım Prof.Dr. Güzin İSKELELİ'ye Prof.Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, Prof.Dr. Nevbahar TAMÇELİK'e Prof.Dr. Velittin OĞUZ'a, Prof. Dr. Gülipek TİGREL'e, Prof.Dr. Solmaz BALCI AKAR'a, Prof.Dr. Emel BAŞAR'a, Prof.Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof.Dr. Mehmet Akif ÖZDAMAR'a, Prof.Dr. Rengin YILDIRIM'a, Prof.Dr. Sema ÇÖKEM ARVAS'a, Prof. Dr. Hüseyin YETİK'e, Prof.Dr. Mustafa Erdoğan CİCİK'e, Doç.Dr. Ahmet Murat SARICI'ya, Doç.Dr. Didar UÇAR'a, Doç.Dr. Ceyhun ARICI'ya ve Uzm.Dr. Cezmi Doğan'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşumunda ve yazılmasında olduğu kadar ihtisas eğitimimin her aşamasında bana destek olan, bilgisini ve tecrübesini aktaran, birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve onur duyduğum çok değerli hocam Prof.Dr. Özcan OCAKOĞLU'na gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

Başta Uzm.Dr. Mustafa HEPOKUR, Uzm.Dr. Bilge BATU, Uzm.Dr. Fatih BALTU, Dr. Atilla ŞAHİN, Dr. Burak Mergen, Dr. Ümit Yaşar GÜLESER ve Dr. Busenur GÖNEN olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme ve eşim Dr. Gülşah BURGAZDERE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Ozan BURGAZDERE

İstanbul-Mayıs 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GLOKOMUN TANIMI.....	3
2.2. RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI ANATOMİSİ.....	5
2.3. OPTİK SİNİR.....	7
2.4. GÖRME ALANI (PERİMETRE).....	10
2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT).....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ.....	36
7. KAYNAKLAR.....	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

PAAG	: Primer açık açılı glokom
GHK	: Ganglion hücre kompleksi
MD	: Ortalama deviasyon
PSD	: Patern standart deviasyon
CSPD	: Düzeltilmiş Patern Standart Deviasyon
VFI	: Görme alanı indeksi
SITA	: Swedish Interactive Thresholding Algorhythm
OMD	: Ortalama makular duyarlık
İPL	: İç pleksiform tabaka
pRSLT	: Peripapiller retina sinir lifi tabakası
tRSLT	: Temporal peripapiller retina sinir lifi tabakası
Ort. GHİPT	: Ortalama ganglion hücre iç pleksiform tabakası
GİB	: Göz içi basıncı
HA	: Hümör aköz
OKT	: Optik koherens tomografi
GA	: Görme alanı
C/D	: Çukurluk / Disk oranı
abs	: Apostilbs
dB	: Desibel
SD-OKT	: Spektral-domain (Fourier-domain) OKT
SS-OKT	: Swept Source OKT
NRR	: Nöroretinal rim

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 1: Retina sinir lifi tabakasının dağılımı.....	6
Şekil 2: Makula anatomisi.....	7
Şekil 3: Histolojik olarak optik sinir başı bölümleri.....	8
Şekil 4: Traquair'in görme alanı adası.....	11
Şekil 5: SİTA standart 30-2 eşik test programı ile yapılmış bir görme alanı çıktısı.....	15
Şekil 6: OKT'nin çalışma prensibi.....	18
Şekil 7: SD-OKT ile optik sinir başı ve RSLT incelenmesi.....	21
Şekil 8: SD-OKT ile GHK ve RSLT görüntülenmesi.....	22
Şekil 9: SD-OKT ile GHK incelenmesi.....	23
Şekil 10: OMD tespiti.....	25
Şekil 11: OKT ile tRSLT ve ort. GHİPT kalınlık analizi.....	26
Tablo 1a: Kontrol ve glokom gruplarının görme alanı parametrelerinin karşılaştırılması (ortalama değerler ve standart sapmaları).....	27
Tablo 1b: Kontrol ve glokom gruplarının OKT parametrelerinin karşılaştırılması (ortalama değerler ve standart sapmaları).....	27
Tablo 2: VFI parametresi açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar.....	28
Tablo 3: OMD parametresi açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar.....	28
Tablo 4: Ort. GHİPT kalınlığı açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar.....	29
Tablo 5: tRSLT kalınlığı parametresi açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar.....	29
Tablo 6: Farklı glokom gruplarında yapısal ve fonksiyonel parametrelerinin ilişkisi.....	30
Tablo 7: Farklı glokom gruplarında ort. GHİPT ve tRSLT kalınlıkları arasındaki ilişki.....	30

ÖZET

Amaç: Primer açık açılı glokom (PAAG) ve preperimetrik glokomda makula ganglion hücre kompleksi (GHK) ile görme alanı duyarlık parametreleri arasındaki yapı-fonksiyon ilişkisinin farklı hastalık evrelerinde incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya farklı evrelerdeki 150 glokom hastasının 229 gözü ve 30 sağlıklı bireyin 60 gözü olmak üzere toplam 289 göz dahil edildi. Humphrey görme alanı santral 30-2 Sita-Standart programı kullanılarak yapılan görme alanlarının mean deviasyon (MD) değerine göre glokomlu gözler preperimetrik, erken, yerleşik ve ileri glokom olarak gruplandırıldı. Cirrus 4000 spektral domain OKT (SD-OKT) ile peripapiller retinal sinir lifi tabakası (pRSLT) kalınlığı ve makula ganglion hücre analizi yapıldı. Görme alanında merkezi 10 derecede yer alan 12 noktanın dB cinsinden hassasiyetlerinin ortalaması alınarak Ortalama Makular Duyarlık (OMD) hesaplandı. Görme alanı indeksi (VFI) parametresi kaydedildi. OKT pRSLT çıktısında 7-11 saat kadranları arasındaki sinir lifi kalınlıkları ortalaması temporal retina sinir lifi tabakası kalınlığı (tRSLT) olarak hesaplandı. Ganglion hücre analizi çıktısındaki ortalama ganglion hücre iç pleksiform tabaka (GHİPT) kalınlığı değeri kaydedildi. Elde edilen fonksiyonel değerler ile yapısal parametrelerinin korelasyonu incelendi. İstatiksel analizler SPSS 21.0 (SPSS Inc. Chicago IL,USA) programı ile yapıldı. Anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edildi.

Bulgular: GHİPT ve tRSLT kalınlık değerleri ile VFI ve OMD değerleri arasında glokom ciddiyeti arttıkça kuvvetlenen bir ilişki gözlemlendi ($p<0,05$). Preperimetrik glokomda GHİPT ile VFI ve OMD arasında anlamlı ilişki mevcut iken ($p<0,05$), erken ve yerleşik glokomda ise hem GHİPT hem de tRSLT ile VFI ve OMD arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). Bununla birlikte ileri glokomda yapısal ve fonksiyonel parametreler arasında ilişki gözlenmedi ($p>0,05$). Tüm glokom gruplarında GHİPT ve tRSLT kalınlığı birbirleriyle uyumlu idi ($p<0,05$).

Sonuç: Glokomlu gözlerde GHİPT ve tRSLT kalınlık ölçümlerinin glokomun ciddiyeti ile uyumlu olarak azaldığı tespit edildi. Preperimetrik glokomlu gözlerde kontrol grubuna göre GHİPT ve tRSLT kalınlığında azalma olması, görme alanına yansımamış glokom hasarının ganglion hücre analizi ile erken tanınabileceğini düşündürdü. tRSLT ve GHİPT kalınlığının VFI ve OMD değerleri ile birlikte kullanımı glokomun erken tanısında ve progresyonun saptanmasında önemli katkılar sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: PAAG, VFI, OMD, GHK, OKT, GHİPT ve temporal RSLT kalınlığı

ABSTRACT

Purpose: Investigation of the structure-function relationship between macular ganglion cell complex (GCC) and visual field sensitivity parameters in primary open-angle glaucoma (POAG) and preperimetric glaucoma in different stages of disease.

Materials and method: A total of 289 eyes, including 229 eyes of 150 glaucoma patients and 60 eyes of 30 healthy subjects, were included in the study. Considering the mean deviation (MD) value of the eyes, the patients with glaucoma were grouped as preperimetric, early, moderate and advanced glaucoma. Peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness and macular ganglion cell analysis were performed with Cirrus 4000 spectral domain OCT (SD-OCT) and visual field was performed with Humphrey visual field central 30-2 threshold test program. Mean Macular Sensitivity (MMS) was calculated from the mean of the sensitivities of the 12 points at the central 10 degrees in the visual field. MD and visual field index (VFI) parameters were recorded. From the OCT pRNFL output, the mean nerve fiber thickness between the 7-11 dials was recorded as the temporal retinal nerve fiber layer (tRNFL). The mean ganglion cell inner plexiform layer (mean GCIPL) thickness was recorded from ganglion cell analysis. Correlation of visual field functional values and OCT structural parameters were investigated. Statistical analysis was performed with SPSS 21.0 (SPSS Inc. Chicago IL, USA) program. $P < 0.05$ was considered to be significant.

Results: There was a stronger correlation between GCIPL and tRNFL thickness values and VFI and MMS values as glaucoma severity increased ($p < 0.05$). In preperimetric glaucoma, there was a significant relationship between GCIPL both VFI and MMS ($p < 0.05$). In early and moderate glaucoma, there was a significant relationship between GCIPL and tRNFL both VFI and MMS ($p < 0.05$). However, no relationship was observed between GCIPL and tRNFL both VFI and MMS in advanced glaucoma ($p > 0.05$). GCIPL and tRNFL thickness were consistent in all glaucoma groups ($p < 0.05$).

Conclusion: GCIPL and tRNFL thickness measurements were found to be decreased in accordance with the stage of glaucoma. A decrease in GCIPL and tRNFL thickness in eyes with preperimetric glaucoma compared to the control group suggested that glaucoma damage to the visual field could be detected early by ganglion cell analysis. Combination of visual field parameters VFI and MMS values with tRNFL and GCIPL thickness can contribute to the early diagnosis and progression of glaucoma.

Key words: POAG, VFI, MMS, GCC, OCT, GCIPL and temporal RNFL thickness

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer açık açılı glokom (PAAG) açık ön kamara açısı (ÖKA), göz içi basıncı (GİB) artışı ve optik sinir başında çukurlaşmaya neden olan ilerleyici görme kaybıyla ilişkili bir hastalıktır. GİB artışı glokomda en önemli risk faktörüdür ve günümüzde hala değiştirilebilir tek nedensel faktördür (1).

Glokom seyrinde oluşan görme alanı kaybının tedavi edilerek geri döndürülmesi henüz olası değildir. Yapısal ve fonksiyonel hasarın araştırılması, glokomun teşhisi ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde esastır. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) hasarıyla saptanabilen yapısal değişiklik görme alanı kaybıyla ortaya konabilen fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir (2).

Glokomun doğal seyrinde hastalığın asemptomatik olduğu dönemde henüz görme alanı değişiklikleri ortaya çıkmadan önce retina sinir liflerinde kayıp olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda çeşitli çalışmalarda hastalığın çok başlangıcında retina sinir liflerinde kayıplardan önce ganglion hücrelerinin azaldığı gösterilmiştir (3). Glokom sürecinde yapısal hasara uğrayacak retinal ganglion hücrelerinin yaklaşık %50'si makulada bulunmaktadır (4). Makulanın ayrıntılı incelenmesi ilk versiyon Time domain-OKT cihazları ile yapılamaz iken günümüzde daha yüksek çözünürlüğe sahip OKT yöntemleri ile bu bölgedeki doku katmanları daha hassas taranabilmektedir. Ganglion hücresi iç pleksiform tabakası (GHİPT) maküler bölgede bulunan canlı retinal ganglion hücrelerinin gövdelerini ve uzantılarını içerir. Bu tabakanın glokom seyrinde öncelikli etkilenen bölge olduğu düşünülmektedir. Bu katmanın kalınlığının ölçümü yeni sistemlerle artık mümkün hale gelmiştir (5). Görme alanında kayıp, optik disk başındaki çukurluk/disk oranında artma gibi tipik bulgular ortaya çıkmadan önce, OKT ile RSLT ve makula bölgesinin incelenmesiyle glokomun tanısı ve progresyonu erken saptanarak kayıpların ortaya çıkışı engellenebilir (6).

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi'nce takip edilen farklı evrelerde PAAG hastalarına uygulanan görme alanı (GA) testleri (Humphrey HFA-II 720i Automated Perimetry, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) ve OKT cihazı (Cirrus HD-OCT Model 4000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) ile yapılan retina sinir lifleri kalınlık analizi ve makula ganglion hücre kompleksi taramasından elde edilen veriler temel alındı. Kontrol grubunu genel göz polikliniğe başvuran refraksiyon kusuru dışı herhangi bir oküler patoloji saptanmamış bireyler oluşturdu. Görme alanı çıktıları üzerinden MD ve görme alanı indeksi (VFI) parametreleri

kaydedildi. Görme alanında merkezi 10 derecelik alanda yer alan 12 noktanın dB cinsinden duyarlıklarının ortalaması Ortalama Makular Duyarlık (OMD) değeri olarak alındı. OKT optik disk küp 202x200 çıktısı üzerinden topografik olarak makula ganglion hücre katmanı ile uyumlu olduğu kabul edilen 7-11 saat kadrantları arasındaki sinir lifi kalınlıkları ortalaması hesaplandı ve temporal retina sinir lifi tabakası (tRSLT) olarak kaydedildi. Ganglion hücre analizi Maküler küp 512x128 çıktısındaki ortalama ganglion hücre + iç pleksiform tabaka (GHİPT) kalınlığı kaydedildi. tRSLT ve GHİPT kalınlık değerleri ile görme alanı duyarlık parametreleri arasındaki yapı-fonksiyon ilişkisi kontrol grubu ile farklı glökom evrelerindeki gözler arasında araştırıldı. tRSLT ve ort. GHİPT kalınlık ölçümlerinin perimetrik glökomda erken tanı ve takibinde kullanılabilecek parametreler olup olmadığı incelendi. Yapısal parametrelerin glökom ciddiyeti ile değişkenliği araştırıldı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.GLOKOM TANIMI

Glokom, Yunanca gri-mavi anlamına gelen ‘glaukos’ sözcüğünden gelmektedir. Tam veya kısmi görme kaybı olan gözlerde pupillanın mavimsi-gri renk almasını tanımlar. Eski Yunan medeniyetinde glokom ve katarakt gibi körlüğe neden olan hastalıkların son evresini tanımlamak için kullanılmıştır (7,8).

Glokom sıklığı çeşitli araştırmacılara göre %0.47-8 arasında değişmekle beraber sıklık yaşla artmaktadır (9). Dünya çapında 60.5 milyondan fazla insanı etkilemektedir ve 2040 yılına kadar 110 milyondan fazla glokom hastası olacağı düşünülmektedir(10,11). PAAG vakaları tüm glokomlu olguların %74’ünü oluşturmaktadır (10). Bilateral körlük oranı PAAG’da %25, primer açı kapanması glokomunda ise %10’dur (12).Bu açıdan bakıldığında önemli bir sosyal sorun olarak kabul edilmektedir.

Glokom genellikle GİB yüksekliği ile ilişkili ise de bazen GİB’in yüksek olmadığı hastalarda dahi ilerleyici optik sinir harabiyeti ortaya çıkabilir (Normal Basıncılı Glokom). GİB yüksek olmasına karşın herhangi bir harabiyet belirtisinin izlenmediği hastalar da (Okuler Hipertansiyon) vardır. Bu açıdan bakıldığında GİB yüksekliği glokomun tanısında ve takibinde önemli bir risk faktörü olmasına karşın tek başına yeterli olmadığı söylenebilir.

Değişik glokom tipleri olmakla beraber primer açık açılı glokom (PAAG) olarak bilinen belirtisiz, sinsi seyirli ve tedavisiz kaldığı takdirde geri dönüşümsüz körlüğe neden olabilen glokom en sık olanıdır.

2.1.1. PAAG Patogenezi

Günümüzde PAAG’nin etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Birçok randomize klinik çalışmada GİB azaltılmasının glokomun başlamasını ve ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir (13,14). GİB seviyesi siliyer cisimden hümör aközün (HA) yapımı ile gözün ön kamara açısında yer alan iki dışa akım kanalından çıkışı arasındaki dengenin sonucudur. Trabeküler meshwork ve Schlemm kanalından oluşan geleneksel çıkış yolu kornea ile irisin oluşturduğu ön kamara açısında bulunan oldukça özel bir dokudur. Normal koşullarda aközün yaklaşık %80’i bu yolla gözü terk ederken %20’si bir diğer yoldan, siliyer kas lifleri arasındaki boşluklardan suprasiliyer alana geçerek venöz dolaşıma katılır (uveoskleral dış akım). Her iki dış akım sistemi ön kamaradan venöz sisteme aköz çıkışını kontrol ederek GİB oluşumunda rol oynamaktadır (15–17).

PAAG'de Schlemm kanalı endoteli altında elastin benzeri ekstrasellüler madde birikimi, trabeküler bazal membranın kalınlaşması, kollajen demetlerin oluşumu ve trabeküler endotel hücrelerinin kaybı gibi değişiklikler tespit edilmiştir. Trabeküler lamellerin kalınlığı arttıkça aralarındaki boşluklar daralır. Ayrıca dev vakuollerin formasyonu ile birlikte ekstrasellüler fagositoz azalmaktadır. Bütün bu değişikliklerin artan dış akım direnci ve GİB yükselmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (18).

2.1.2. PAAG Risk Faktörleri

a. GİB: PAAG'da en büyük risk faktörü GİB'dir (19,20). Ortalama GİB değeri 16 ± 3 mm Hg'dır. Artan basınç sonucunda optik sinirin perfüzyonu bozulmakta ve optik sinirde hasar oluşmaktadır. Bununla birlikte her birey farklı basınç seviyelerine karşı hassastır. GİB ≥ 21 mmHg olanlarda PAAG gelişme riski < 21 mmHg'dan düşük olanlara göre 3-4 kat daha fazla bulunmuştur. GİB değerlendirilmesindeki önemli faktörlerden biri de kornea kalınlığıdır. GİB kalın kornealarda daha yüksek, ince kornealarda daha düşük ölçülmektedir. Glokom şüphesi olan herkeste santral kornea kalınlığı dikkate alınarak GİB değerlendirilmelidir.

b. Aile öyküsü: PAAG'lu bireylerin %13'ünde aile glokom hikayesi vardır. Glokomluların ailelerinde daha fazla glokom hastası olması ve son yıllarda glokomla ilgili genlerin bulunması hastalığın kalıtsal yönü olduğunu ortaya koymaktadır (21).

c. Irk: PAAG sıklığı 40 yaş üstü beyaz ırkta %2 iken siyahlarda bu oran 4 kat daha fazladır. Avrupa kökenlilerde Afrikalılara göre daha genç yaşta ve daha az sıklıkta izlenmektedir.

d. Yaş ve cinsiyet: Yaş arttıkça sıklık ve prevalans artmaktadır. Cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktur (22,23).

e. Sistemik risk faktörleri: Diyabetes mellitus göreceli olarak risk faktörüdür. 60 yaşın altında sistemik hipertansiyonu olanlarda glokom sıklığı normal topluma göre daha azdır çünkü bu hastalarda diyastolik kan basıncı da yüksektir ve geceleri düşmez. Otoregülasyon mekanizmaları da optik siniri korumaktadır. İleri yaşlardaki hipertansiyon damarlarda sekonder değişikliklere neden olarak kan akımını azaltır ve optik sinir beslenmesi ve otoregülasyon mekanizmaları bozulur. Diyastolik kan basıncının 30-40 mm Hg'nın altında olması da optik sinirin beslenmesini azaltarak glokom hasarına sebebiyet verir. Glokom riski bu olgularda 6 kat daha fazladır. Hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi de damarsal parametreleri etkileyerek göreceli risk oluşturur.

f. Miyopi: Bazı çalışmalarda genç PAAG'lilerde miyop sıklığının daha fazla olduğu bildirilmesine rağmen miyopinin glokom riskini arttırdığı kesin değildir. Yüksek hipermetropi ise hem akut hem de kronik açı kapanması glokomu için risk faktörüdür.

g. Sigara ve alkol kullanımı: Sigara ve alkol kullanımı ile glokom arasında bir ilişki saptanmamıştır (18,24).

2.2. RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI ANATOMİSİ

2.2.1. Retina Gangliyon Hücreleri

Gangliyon hücreleri her bir gözde yaklaşık 1-1.2 milyon kadardır. Merkezi retinada yaklaşık 800-1000/mm² iken periferik retinada bu sayı çok azalır (4-10/mm²) (25). Ganglion hücreleri elektriksel uyarıları aksiyon potansiyeline çevirir ve görmeyi sağlarlar. Görme keskinliğinden ve yüksek çözünürlükten sorumludurlar. Hücrelerin aksonları retina yüzeyinde sinir lifi tabakası olarak ilerlerler ve lateral genikülat cisimciğin magnoselüler ve parvoselüler tabakalarında sonlanırlar. %80'i parvoselüler (küçük P-hücreleri) ve %5-10'u magnoselüler (büyük M hücreleri) olarak iki gruptur. P-hücreleri renkli görmeden sorumludur ve kontrast duyarlılığı düşüktür. M-hücrelerinin kontrast duyarlılığı ve algılama alanları P-hücrelerine göre daha fazladır (26).

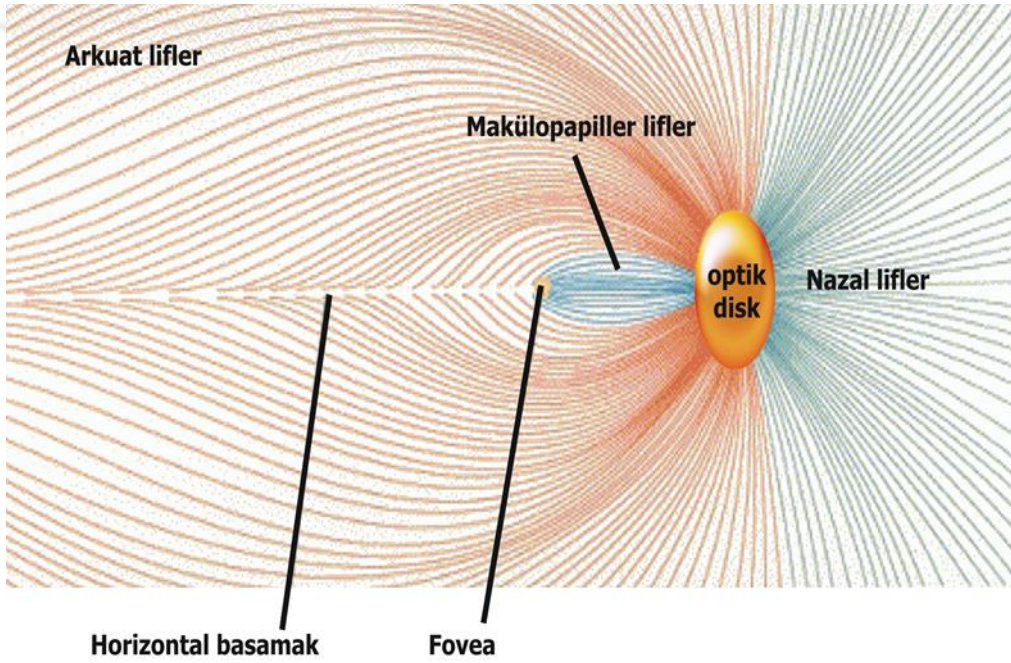
Makula bölgesinde ganglion hücrelerinin yaklaşık %50'si bulunmaktadır. Ganglion hücrelerinin nükleusları ganglion hücre tabakasını meydana getirir. Bu tabaka perifer retinada yaklaşık 2 hücre katından oluşurken fovea çevresinde kalınlaşarak 4-6 hücre katından oluşan bir tabakaya dönüşür (27). Glokomdaki esas patoloji ganglion hücrelerinin hasarı olup ganglion hücrelerindeki kayıp ve RSLT'deki incelme görme alanı değişikliklerine öncülük etmektedir (28).

2.2.2. Retina Sinir Lifleri Tabakası (RSLT)

RSLT; astrositler, Müller hücreleri çıkıntıları ve gangliyon hücre aksonlarından oluşan tabakadır. Optik diskten 2 disk çapı uzaklıkta kalınlığı yaklaşık 40 µm iken optik diske yaklaştıkça 200 µm 'ye kadar ulaşır. Optik diskin horizontal kutuplarında daha ince, vertikal kutuplarında ise daha kalındır. RSLT; oftalmoskopi, kırmızıdan yoksun fotoğraflama, tarayıcı lazer polarimetre ve OKT gibi yöntemler ile görüntülenebilir. Sinir lifleri tek tek görüntülenemezler ancak band olarak saptanabilirler. Üst ve alt temporal yarıdan gelen lifler maküla çevresinden dolaşarak ark şeklinde optik diske ulaşır. Sinir lifleri yatay meridyende basamak yaparlar. Nazal kadrandan gelen lifler radyal şekilde optik sinire girerler. Maküla

bölgesinden gelen lifler ise kısa bir seyirle yatay olarak optik diske girerler ve makülopapiller demeti oluşturur (29–31) (Şekil 1).

Görme alanında glokomatöz kayıplarla retina sinir lifi demetleri seyri çok yakın ilişkisi mevcuttur. Üst ve alt retina sinir lifleri tabakasının nispeten yüzeysel seyri ve destek dokularının zayıflığı glokomatöz hasarda bu liflerin daha erken evrelerde etkilenmesi sonucunu ortaya çıkarır. Makula bölgesindeki liflerin ise optik diske olan kısa ve korunaklı seyri bu liflerin glokom seyri süresince uzun süre hasardan etkilenmeden kalmasını temin eder. Ancak iskemik faktörlerin ön planda olduğu normal basınçlı glokom gibi patolojik durumlarda merkezi kan damarlarından beslenen bu liflerin daha erken evrelerde etkilendiği görülür.

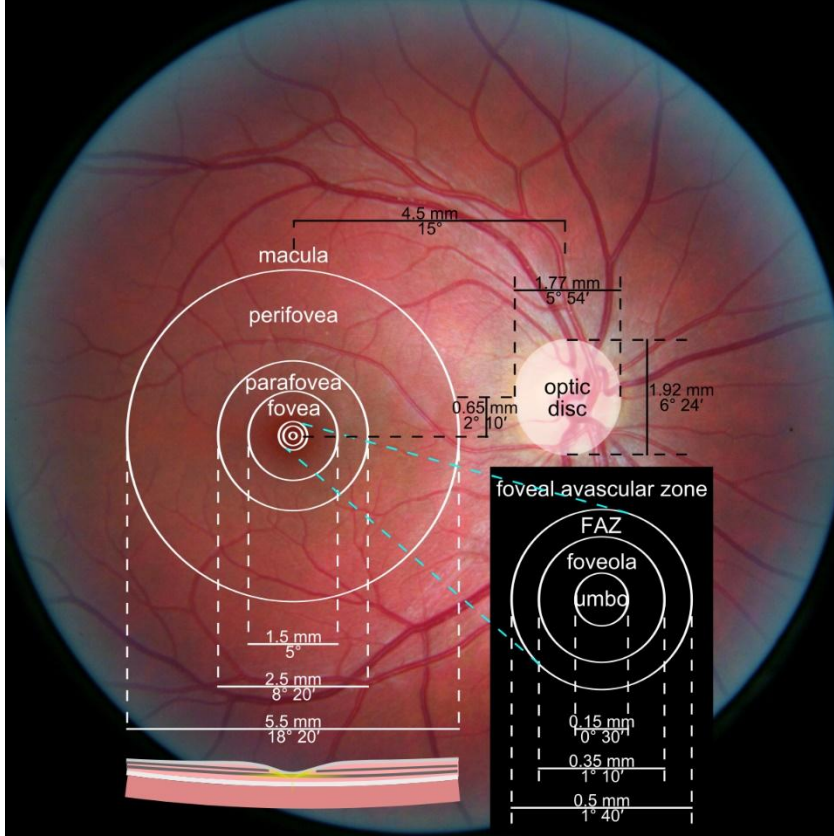


Şekil 1: Retina sinir lifi tabakasının dağılımı

2.2.3. Makula

Makula; foveayı çevreleyen, ganglion hücre katının birden çok nukleus katmanına sahip olduğu retina bölgesidir. Makulanın sınırı; büyük temporal arkatlar ile belirlenir ve çapı yaklaşık 5,5 mm'dir. Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea gibi bölümleri vardır. Umbo, makulanın tam merkezindeki görme keskinliği en yüksek olan bölgesidir. Oftalmoskopide fovea reflexinden sorumludur. Foveola, merkezi optik disk santralinin 4 mm temporalinde ve 0,8 mm altında yer alır. Retinanın en ince bölümüdür ve konileri, Müller hücrelerini ve glial hücreleri içerir ancak ganglion hücreleri yoktur. Fovea, makulanın

merkezinde 1500 µm çapında ve 22 derecelik eğimli kenarı olan bir alandır. Foveada sinir lifleri, ganglion hücreleri ve iç pleksiform tabaka bulunmaz. İç nükleer hücre sayısı fovea kenarında yarıya inmiştir. Parafovea fovea kenarını çevreleyen 0,5 mm kalınlığında olan bölgedir ve 4–6 tabaka ganglion hücresi ve 7–11 tabaka bipolar hücre içerir. Perifovea, parafoveayı çevreleyen 1,5 mm kalınlığında olan bölgedir. Birkaç ganglion hücre tabakası ile yaklaşık 6 bipolar hücre tabakası içerir (32) (Şekil 2).



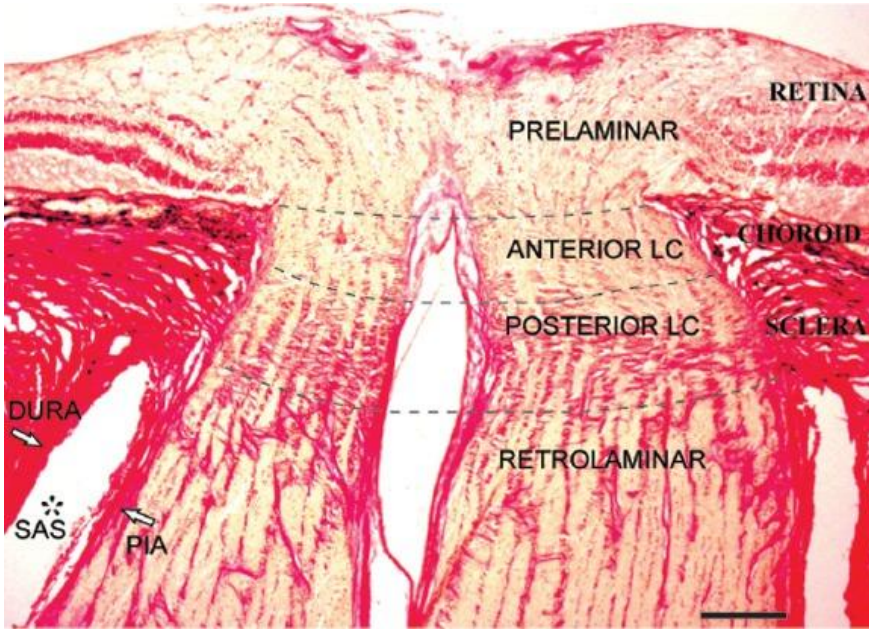
Şekil 2: Makula anatomisi

2.3. OPTİK SİNİR

2.3.1. Normal Optik Sinir Yapısı

Optik sinir, retina ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşmaktadır. Her bir gözde yaklaşık 1,2 milyon akson mevcuttur. Her iki optik sinir, optik kiazmada birleşip sonlanır. Optik sinir beynin bir uzantısı olup çevresi dura, araknoid ve pia mater ile sarılıdır. Yaklaşık 50 mm uzunluğunda olup 4 kısımda incelenebilir: İntraoküler kısım (1 mm), intraorbital kısım (25-30 mm), intrakanaliküler kısım (4-10 mm) ve intrakranial kısım (9-10 mm). İnvaziv olmayan yöntemlerle görülebilen parçası (İntraoküler kısım) optik sinir başı (optik disk) olarak isimlendirilir, boyutları kişisel farklılıklar gösterir (33). Optik disk vertikal çapının

(1,85-1,95 mm) horizontal çapından (1,70-1,80 mm) daha fazla olması nedeniyle vertikal oval bir yapıya sahiptir. Ortasında yer alan ve büyük damarların çıktığı optik çukurluk ise horizontal oval görünümündedir. Bu yapı optik diskin üst ve alt kutuplarının nazal ve temporal bölgelere göre daha kalın olmasını temin eder (ISNT kuralı). Histolojik olarak üç ana tabakadan oluşmuştur. **Yüzeysel sinir lifleri tabakası**; optik sinir başının en içteki tabakasıdır. Bu tabakanın beslenmesi esas olarak santral retinal arter ile olur. **Prelaminer bölge**; optik sinir başının koroid düzeyine paralel seyreden tabakası olup beslenmesi esas olarak kısa posterior siliyer arterler vasıtasıyla olur (34,35). **Lamina Cribrosa**; elastik lifler ve sert bir bağ dokusundan oluşan delikli bir yapıya sahiptir. Bu delikler alt ve üst kutupta daha geniştir. Beslenmesi kısa posterior siliyer arterler ile olur (34) (Şekil 3).



Şekil 3: Histolojik olarak optik sinir başı bölümleri (36)

2.3.2. Glokomatöz Optik Sinir Başı Değişiklikleri(37).

Optik diskteki glokomatöz değişiklikler nöroretinal rim ve parapapiller bölgede izlenir

1.Nöroretinal rim (NRR) değişiklikleri

1a. NRR incilmesi: Glokomda ISNT kuralı bozulmuştur ve öncelikle üst ve alt kutuplardan NRR kaybı başlar. İlk kaybın daha ziyade alt temporalde başladığı bunu üst temporal, alt nazal ve üst nazal bölgelerdeki kayıpların izlediği gösterilmiştir (38,39). NRR alanındaki incelmeler GA'da sinir lifi seyrine uygun bölgelerde lokalize skotomlar olarak izlenir (40).

1b. Optik çukurlukta genişleme: Glokomda retina ganglion hücre aksonlarında kayıp ile beraber optik çukurluk alanında genişleme ve derinliğinde ilerleyici bir artış gözlenir (41,42). Çukurluk/disk oranı olarak bilinen C/D oranı normal popülasyonda 0-0,3-4 gibi geniş bir aralıkta iken ve iki gözde uyum gösterirken glokomlu gözlerde belirgin olarak büyür ve iki göz arasında farklılaşır. Özellikle daha hassas liflerin yer aldığı üst ve alt kutuplardaki atrofi dikey C/D oranının daha erken artmasına yol açar (vertikal çukurlaşma) (40).

1c. Disk kanamaları: Özellikle alt ve üst temporal bölgelerde daha sık izlenirler. Glokom hastalarında görülme oranı %1,4'dür (43). Disk kanamaları normotansif glokomlularda daha sık olmakla beraber, PAAG'de de lokalize sinir lifi defektleri, NRR çentiklenmesi ve GA kaybı ile birliktelik gösterir (44). Disk kanamaları kısa süre içerisinde kaybolduğu için tekrarlayan muayenelerde görülemeyebilir. Ancak glokomun kontrol altında olmadığına işaretidir ve ilerde gelişecek glokomatöz görme alanı kaybının öncü bulgusudur.

2. Parapapiller Disk Değişiklikleri:

2a. Parapapiller koryoretinal atrofi: Optik disk sınırındaki parapapiller bölge iki bölüme ayrılır. *Periferik alfa zonu*; koryoretinal dokuda incelmeye, hipo-hiperpigmente alanlar olarak izlenir. *Santral beta zonu*; periferik alfa zonu ve parapapiller skleral halka ile komşudur. Beta zonu retina pigment epitel ve koryokapillarisin belirgin atrofiye uğraması sonucu, koroidal damarlar ve skleranın belirginleşmesi ile karakterizedir. Glokomatöz atrofide her iki zon genişlemiştir ve optik sinir hasarını gösteren diğer kriterlerle birliktelik gösterir (45). Parapapiller koryoretinal atrofisinin yerleşimi nöroretinal rim kaybının görüldüğü kadran ile uyumludur (40).

2b. Damar görünümündeki değişiklikler: NRR atrofisi nedeniyle optik çukurluk içerisinde çıkan damarlar destek dokudan yoksun kaldıkları için havada asılı gibi durabilir ve disk kenarından çıkışlarında keskin bir çentiklenme gösterebilirler (Süngü bulgusu) (34). Optik diskin kapiller damarlarında da sayıca azalma mevcuttur.

2c. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) değişiklikleri: Normal kişilerde her yıl 1000-1500 sinir lifi kaybı olduğu gösterilmiştir. Ancak bu kayıp glokomlu gözlerde çok daha belirgindir. Glokom seyrinde RSLT'de lokalize ve yaygın kayıplar izlenir. Lokalize kayıplar klinik olarak glokoma daha spesifiktir ve kolay tanınır. En sık alt temporal, 2.sıklıkta üst temporal bölgede görülür (25,46,47). Glokomun ilerleyici seyri, NRR'deki progresif incelmeye ve RSLT'nin destek dokularındaki artan zayıflık RSLT kaybının daha da hızlanmasına neden olan faktörlerdir.

2.4. GÖRME ALANI (PERİMETRE)

2.4.1. Terminoloji

Görme alanı (GA): Gözün belli bir noktaya fikse olduğunda çevrede algılayabildiği alanın tümüdür.

İzopter: Görme alanında belli büyüklükte ve şiddette bir uyarıyı görebilen noktaların birleştirilmesi ile ortaya çıkan eşik sınırına verilen isimdir.

Depresyon: Retinal duyarlılığın azalmasıdır.

Skotom: Çevresi daha yüksek duyarlılığa sahip retinal depresyon alanıdır. Normal görme alanı tepeciğinden klinik ve istatistiksel ayrılma görme alanı defektini oluşturur. Görme alanı defektleri genel veya lokalize depresyon şeklinde olabilir.

- Genel depresyon, görme alanının tümünü kapsayan retinal duyarlılık azalmasıdır. Katarakt gibi ortam opasiteleri, pupil çapı, refraksiyon kusurları ve glokom sebep olabilir.
- Lokalize defekt, görme alanı içinde belirli bir bölgede meydana gelen retinal duyarlılık azalmasıdır. Bu bölgeler normalden daha düşük şiddette uyarılarla uyarıldığında yanıt alınabilirse relatif skotom, normalden daha yüksek şiddette uyarılarla dahi yanıt alınamazsa absölu skotom olarak nitelendirilir. Glokomda izlenen karakteristik alan defekti şeklindedir.

Fiksasyon noktası: Görme alanı içinde fovea merkezine uyan kısımdır. Merkezi görme alanı, fiksasyon noktası içindeki 30 derecelik, santral görme alanı fiksasyon noktası içindeki 10 derecelik bölgedir.

Kör nokta: Foveanın yaklaşık 10-15 derece nazalinde fotoreseptör içermeyen bölge optik sinir başına karşılık gelir ve normal görme alanı sınırları içinde derin depresyon oluşturur (kör nokta). Kör nokta daima fiksasyon noktasının temporalinde yerleşir.

Fluktuasyon: Görme alanı ölçümlerinde meydana gelen değişikliklerdir. Kısa veya uzun süreli olabilir. Kısa süreli fluktuasyon, test esnasında hasta yanıtında oluşan değişikliklerdir. Genellikle hastanın dikkat eksikliğinden kaynaklanır, hep aynı noktadaysa glokomun erken bulgusu olabilir. Uzun süreli fluktuasyon takipler sırasında aynı göze ait görme alanları arasında meydana gelen değişikliklerdir.

Aydınlatma değeri (Lüminans): Apostilbs (abs) olup ışık yoğunluğunun alana bölünmesi ile elde edilir.

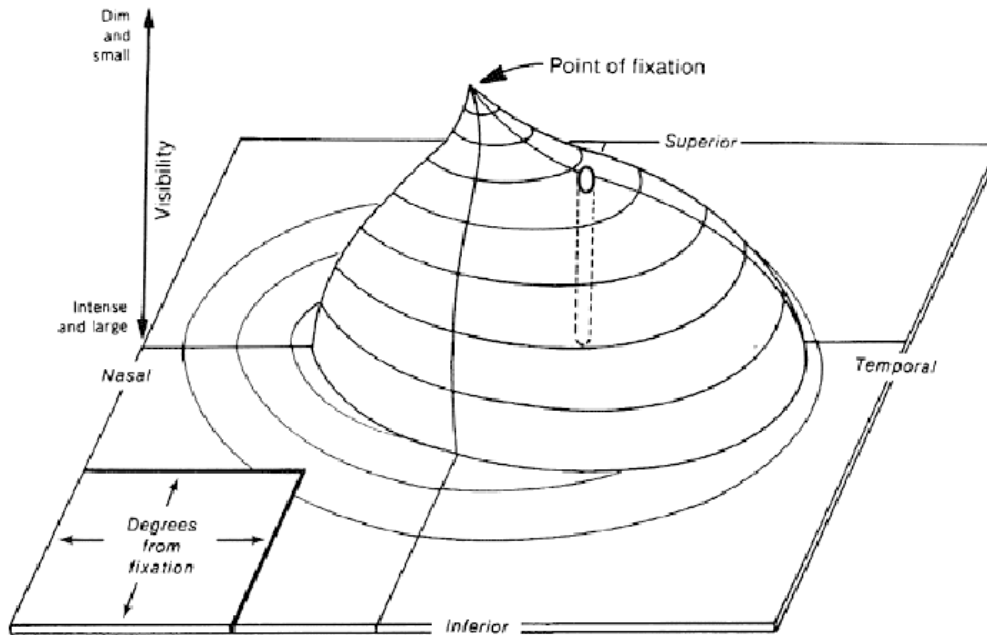
Retinal duyarlılık: Desibel (dB) olarak ifade edilir ve ışık uyarısının yoğunluğuyla ters orantılıdır. Yani ışık şiddeti arttıkça retina hassasiyeti azalır. Makula en düşük uyararla en yüksek hassasiyet değerleri gösteren retina bölgesidir, perifere gittikçe ışık şiddeti artacak hassasiyet azalacaktır.

Eşik değeri: Görme alanında belli bir noktada verilen stimulusun %50'den fazlasının algılandığı ışık şiddetidir. Test başlangıcında santral bölgede 4 ana noktada eşik değerleri saptanır. Bu noktalar komşu noktalarda başlangıç için referans noktası olarak ele alınır.

Bjerrium alanı: Fiksasyon noktasının nazalinde kör noktadan uzanan, fiksasyonun üst ve altında ark yapan ve horizontal meridyende sonlanan görme alanıdır. Bu bölge retinadaki arkuat sinir liflerinin dağılımına uyar ve glokom hasarına en hassas bölümdür (48–50).

2.4.2. Normal Görme Alanı

GA, karanlık denizde kıyıları sığ, merkezine doğru yükselen bir adacık olarak tanımlanmaktadır (Traquair'in görme alanı adası) (Şekil 4). Bu adanın en tepe noktası retinal duyarlılığın en fazla olduğu foveaya karşılık gelir. Sağlıklı bir insan görme alanında yaklaşık olarak superiorda 50 derece, inferiorda 70 derece, nazalde 60 derece ve temporalde 100 derecelik bir bölgeyi seçebilmektedir.



Şekil 4: Traquair'in görme alanı adası

GA ölçümü (perimetri) statik ve kinetik olarak iki yöntemle yapılabilir. Kinetik perimetrelere en iyi örnek Goldmann perimetresidir. Günümüzde glokomdaki erken defektleri tespit edebilmek için statik perimetreler kullanılmaktadır. Statik perimetreler içlerinde mevcut olan algoritmaları sayesinde hastaya ışık uyarılarını otomatik olarak göndermekte, mevcut database programları vasıtasıyla elde edilen sonuçları normal bireylerin değerleriyle kıyaslamaktadır. Bu konuda günümüzde en sık kullanılan iki perimetre Humphrey veya Octopus perimetreleridir.

2.4.3. Humphrey Bilgisayarlı Otomatik Perimetre (HFA)

Otomatize statik bilgisayarlı perimetredir. Uyarın boyutları ve zemin aydınlatması Goldmann perimetrisindeki gibidir. Fakat uyarın yoğunluğu 10.000 asb'a kadar çıkabilmektedir. Bu Goldmann perimetresinde 1000 asb kadardır. Uyarın şiddeti 0-51 dB arasında değişebilir. Uyarınlar hastaya 0,2 sn. gösterilir. Zemin aydınlatması 31,5 asb'dir. Uyarının yoğunluğu ve büyüklüğü ayarlanabilir. Uyarın rengi standart olarak beyazdır, kırmızı ve mavi de gönderilebilir. Eşik ve tarama testleri olmak üzere iki çeşit test yapılabilmektedir.(51) Tarama testleri kısa sürede kabaca görme alanında kayıp olup olmadığını belirlerler. Tespit edilen eşik değeri üstü uyarınla alan taranır ve bu uyarının görülüp görülmediğine göre tarama yapılır. Eşik (Threshold) testleri daha ayrıntılı olup kayıp derecesini saptamak için her bir noktanın duyarlılığı ölçülür ve normalden ne derece saptığı belirlenir (51).

HFA'da farklı algoritmalarla eşik test programları mevcuttur. Hastanın uyumunu artırabilmek için günümüzde en sıklıkla kullanılan test tipi SİTA standart test stratejisi olup 24-2 veya 30-2 eşik testleri tercih edilmektedir. Bundan başka şüphelenilen hastalık, glokomun evresi ve nörolojik hastalık harabiyetinin şiddetini saptamak için değişik stratejiler de seçilebilir (52). 30-2 test ile merkezi 10 derecelik alan 6 derecelik aralıklarla ve az sayıda uyarın ile taranırken 10 derecelik merkezi eşik testi bu bölgeyi 2 derecelik aralıklarla ve çok sayıda uyarın ile ayrıntılı incelemektedir. Bu nedenle ileri glokomlu olgularda 10-2 eşik testi hastalığın seyri hakkında daha ayrıntılı bilgiler verebilmektedir. Yine bu gözlerde uyarın şiddetinin ve büyüklüğünün arttırılması da (Goldman 5 stimulus büyüklüğü) daha ayrıntılı bilgi vermektedir.

2.4.3.1. Görme Alanı Güvenilirlik Kriterleri

Fiksasyon kaybı, kısa süreli dalgalanmalar, yanlış pozitif ve negatif cevaplar güvenilirlik kriterleridir.

1. *Yalancı Pozitif Hata*: Işık uyararı olmadığı halde hastanın yanıt vermesidir. Görme alanı sonucunun beklenenden daha iyi olmasına neden olur. Testin güvenilir olması için yalancı pozitif cevaplar %33'ten az olmalıdır.
2. *Yalancı Negatif Hata*: Daha önce hasta tarafından görülen ve eşik değeri saptanan bir noktaya gönderilen eşik üstü uyarana hasta cevapsız kaldığında oluşur. Görme alanının beklenenden daha kötü sonuç vermesine sebep olur. Testin güvenilir olması için yalancı negatif cevaplar %33'ten az olmalıdır.
3. *Fiksasyon Kaybı*: Fiksasyon noktasından bakışını ne sıklıkta ayırdığını belirler. Belli aralıklarla kör noktaya yollanan parlak uyarının kaç defa görüldüğünü gösterir (Heijl Krakau metodu). Uyarı hasta tarafından görülürse cihaz bunu fiksasyon kaybı olarak saptar. Testin güvenilir olması için fiksasyon kaybı oranı %20'den az olmalıdır.
4. *Kısa Süreli Dalgalanmalar*: Cihaz test süresince bazı noktalarda yeniden ölçüm yapar. İki ölçüm arasında 1-2 dB fark bulunması normaldir ancak fark 3 dB'den fazlaysa test güvenilir değildir ya da gelişmekte olan görme alanı defektinin habercisidir.

Humphrey görme alanı çıktısının alt tarafında bakış takip grafiği mevcuttur. Çizginin altında bulunan çıkıntılar göz kırpmayı, üstünde bulunan çıkıntılar ise göz hareketlerini gösterir (53,54).

2.4.3.2. Görme Alanı Global Göstergeleri

a. Ortalama Sapma (Mean Deviation – MD): Hastanın toplam retina duyarlılığının, yaşa göre düzeltilmiş normal duyarlılıktan sapma miktarını verir. Normal değeri ± 2 dB'dir. Yaygın duyarlılık azalması, büyük bir absöü skotom varlığı veya ortam opasiteleri MD değerini artırır (27).

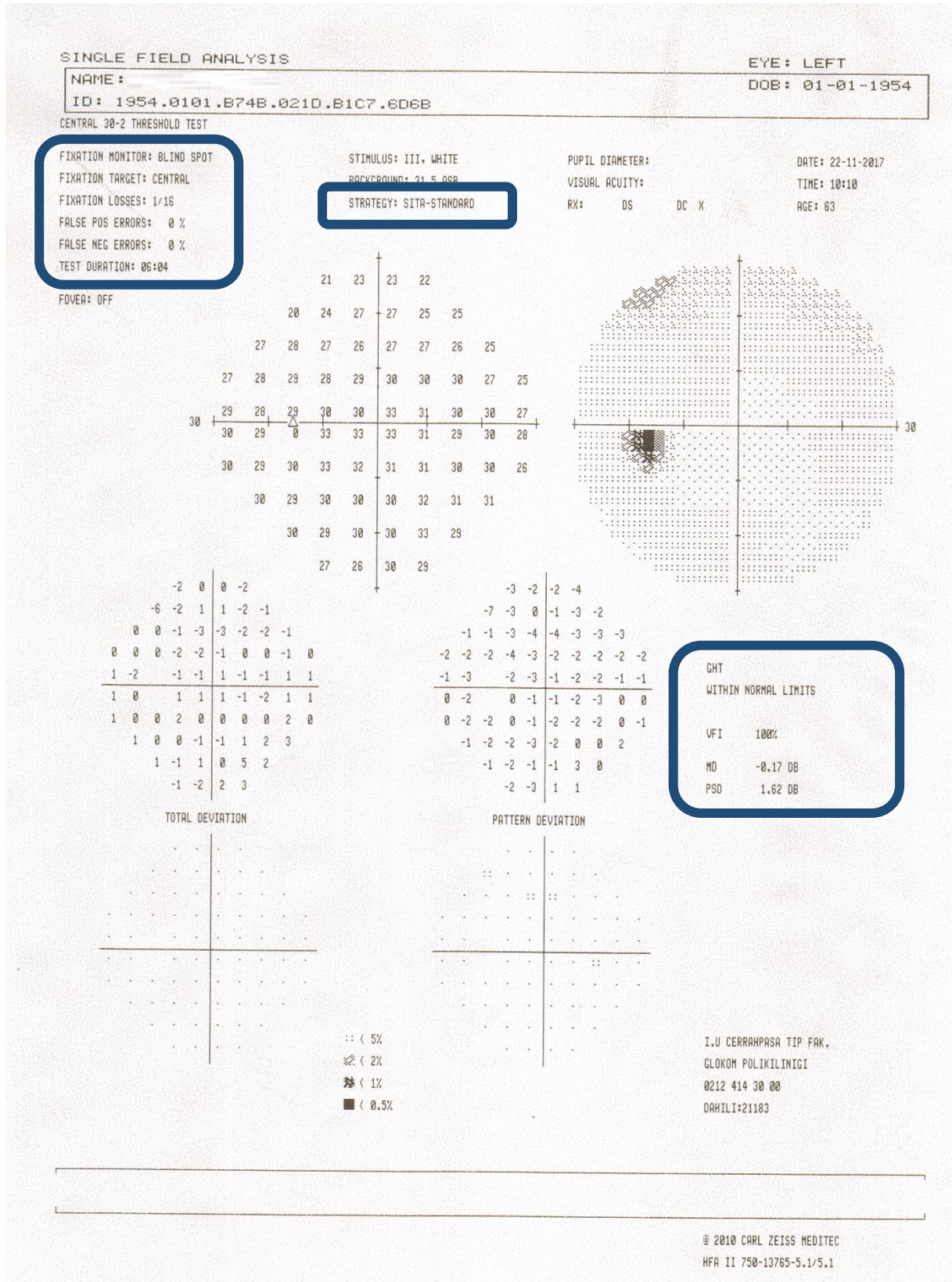
b. Patern Standart Deviasyon (PSD): Test edilen her noktadaki eşik değeri ile o noktada beklenen normal eşik değeri arasındaki farklılıkların standart sapmasıdır. Yaygın duyarlılık kayıplarını dikkate almaksızın hastanın görme alanının yaşa göre düzeltilmiş değerlerden ne kadar farklı olduğunu belirtir (55).

c. Düzeltilmiş (Corrected) Patern Standart Deviasyon (CPSD): Patern standart deviasyonun kısa süreli dalgalanmadan etkilenen kısmını ortadan kaldırır ve gerçek görme alanı kaybının neden olduğu düzensizliği verir (27). Günümüzde en sık kullanılan SİTA programında bu parametre artık yer almamaktadır.

d. Görme Alanı İndeksi (Visual Field Index – VFI): 2008 yılında Bengtsson ve Heijl tarafından MD değerine alternatif olarak, katarakt gibi bazı ortam opasitelerinden daha az etkilenen yeni bir perimetrik indeks oluşturmak amacıyla ortaya atılmıştır (56). Hastanın yaşa göre düzeltilmiş görme kaybı oranını nümerik olarak gösterir. Normal VFI %100 dür. Humphrey HFA-III serisi cihazlarda mevcut olan STATPAC yazılımında PSD haritasında eşik duyarlılık değerleri normal olan noktalar %100 duyarlı kabul edilmiş, absöü defekt tespit edilen noktalarda bu oran %0 olarak alınmıştır. Özellikle glokom için spesifik alanlardaki test noktalarını değerlendirilmiştir. Görme alanının merkezi 10 derecelik alandaki hassasiyet kaybına yol açan nedenleri gösterebildiği için görme kaybı tehlikesini erken gösterebilen bir parametredir. Makula bölgesindeki ganglion hücre kaybını ortaya koyabilmede daha iyi olduğu düşünülmektedir (56–58).

e. GHT (Glokom yarı alan testi): Görme alanında alt ve üst yarı alan hassasiyetleri birbirleriyle ayna görünümü tarzında uyum göstermektedir. Bu ilmeden hareketle glokomun taraf tutan bir patoloji olması nedeniyle yarı alan hassasiyetleri arasında fark yaratacağı kabul edilir. Glokom yarı alan testi üst ve alt alan yarıları arasındaki farkın anlamlılığı üzerine kurulmuş bir parametredir.

Şekil 5’de SİTA standart 30-2 eşik test programı ile yapılmış bir görme alanı çıktısı görülmektedir.



Şekil 5: SITA standart 30-2 eşik test programı ile yapılmış bir görme alanı çıktısı

2.4.4. Görme Alanı Kayıplarının Sınıflandırılması

a. Generalize hassasiyet kaybı: Görme adacığının tüm alanlarında yaygın bir hassasiyet kaybı oluşması nedeni ile oluşur. Glokomun başlangıç evresinde RSLT'deki genel bir etkilenmeye işaret edebileceği gibi glokom dışı birçok sebebe bağlı olarak da oluşabilmektedir. En sık etken katarakt nedeni ile lensin saydamlığını yitirmesidir. Diğer sebepler arasında ortam opasiteleri, miyotik pupilla (<2 mm), düzeltilmemiş kırma kusurları ve uyumsuz hastalardır (59).

b. Parasentral skotom: Tipik bir arkuat skotom oluşmadan önce parasentral alanda arkuat segmentin sadece bir bölümünden köken alan liflerin kaybına bağlı oluşur. Glokomatöz görme alanı kayıpları genellikle sığ birkaç parasentral skotom olarak başlar, sonrasında derinleşerek ve yayılarak progresyon gösterir (60).

c. Arkuat skotom: Glokom hastalığında görme alanındaki kayıplar sıklıkla arkuat bölgeden başlar.(61) Arkuat liflerde yaygın bir hasar meydana geldiğinde, o lifin temsil edildiği görme alanı bölgesinde yay şeklinde bir skotom hattı oluşur. Bu defektler sıklıkla kör noktadan başlar ve nazale ilerleyip nazal horizontal meridyende sonlanır. Bazı hastalarda arkuat defektler kör nokta ile birleşip Seidel skotomu olarak adlandırılır. Kör noktadan median rafeye kadar geniş ve yay şeklinde uzanan lezyonlara arkuat skotom veya Bjerrium skotomu adı verilir.

d. Nazal step: Glokomatöz görme alanı defektleri çoğunlukla üst veya alt yarıdan birisini asimetric olarak daha fazla etkiler. Bu nedenle bu bölgedeki lezyonlarda üst ve alt meridyen sınırlarına uygun, basamak gibi keskin bir sınır seçilir. Nazal step sıklıkla parasentral ve arkuat skotomlara eşlik edebildiği gibi izole bir lezyon olarak da izlenebilir (62,63).

e. Temporal kama: Optik diskin nazalindeki liflerde lokalize bir kayıp olduğunda görme alanının temporalinde kama şeklinde bir skotom izlenir. Bu defektler arkuat hat üzerindeki defektlere göre nadir olmakla birlikte, bazı hastalarda görme alanında gelişen ilk kayıp olarak görülebilmektedir.

f. Altitudinal defekt: Görme alanının horizontal meridyen sınır olacak şekilde alt veya üst yarısının etkilendiği lezyonları tarifler. Glokom dışında, retinal vasküler hastalıklar veya nonarteritik iskemik optik nöropati gibi birçok diğer göz hastalığında da görülebilen bir görme alanı defektidir (64).

g. Çift arkuat skotom: Görme alanının üst ve alt yarısında uzanan iki ayrı arkuat skotom bölgesi ile görme alanının daraldığı durumdur. İleri evre hastalarda temporal alan haricinde tüm alanların periferlerine ulaşan yaygın bir etkilenme görülebilmektedir (64).

h. Santral veya temporal adacık: Glokomatöz hasarın çok ilerlediği hastalarda, merkezde veya sadece temporalde bir alanın korunabilmiş olması ile santral veya temporal adacık gibi tablolar izlenebilir.

2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFi (OKT)

OKT, biyolojik dokularda çözünürlüğü yüksek kesitsel görüntüler veren bir yöntemdir. İlk defa Huang ve ark. ları tarafından 1991 yılında yayınlanmıştır. Huang diyot laserle çalışan optik koherens domain interferometri diye adlandırılan bir tekniğin, retina ve diğer dokularda mikron düzeylerinde çözünürlük sağlayabilen, invazif olmayan yeni bir görüntüleme yöntemi olduğunu göstermiştir (65). Bu yöntem; dokulardan yansıyan ışığın koherensini ölçüp, kesitsel görüntüler sağladığı için OKT olarak isimlendirilmiştir. Görüntüleme hızını arttırmak amacıyla, fiber optik sistem geliştirilmiştir (66).

OKT, ön segment ve retinanın gerçek zamanlı kesit görüntülerinin elde edilmesinden dolayı oftalmolojide etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Retina sinir lifi tabakası, optik disk ve makula bölgesi incelenebilmektedir. OKT ile kantitatif veya morfometrik ölçümler yapılabildiğinden optik sinir ve retinayı tutan çeşitli hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir yöntemdir. Günümüzde henüz pratiğe girmeyen ancak araştırma safhasındaki yeni OKT sistemleri ile fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesi de gelecekte mümkün olabilecektir (67,68).

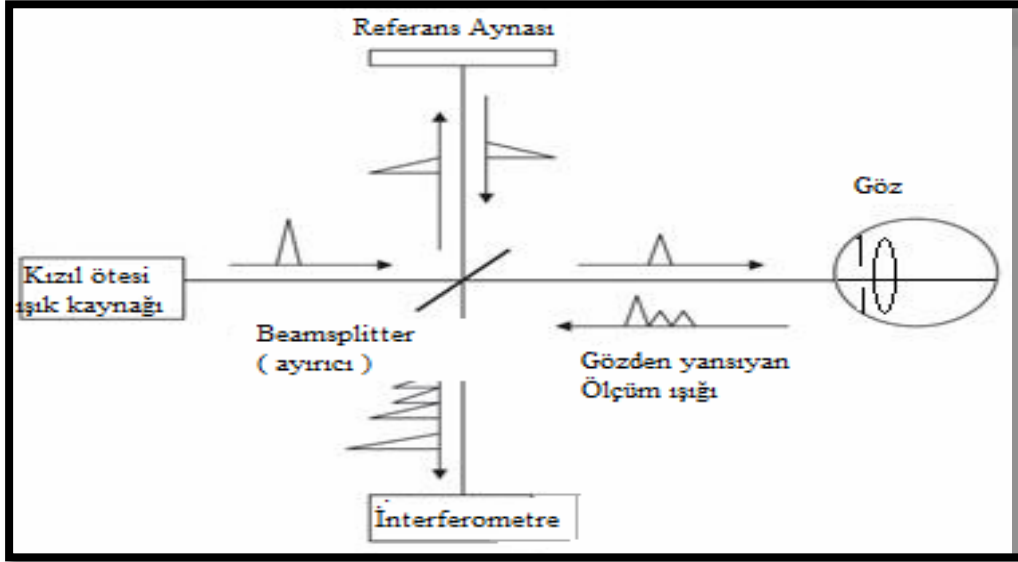
2.5.1. OKT'de Temel Fizik Prensipler

OKT'nin çalışma prensibi ultrasonografiye benzer. Ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn) kullanılırken, OKT'de ışık dalgaları (300000 km/sn) kullanılmaktadır. Ultrasondan farklı bir şekilde, ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için immersiyon sıvısı ihtiyacı yoktur ve probun dokuya temas etmesi gerekli değildir (69). Ayrıca ışığın dalga boyu sesten daha kısa olduğu için uzaysal çözünürlüğü daha fazladır.

OKT'deki görüntü, retina katmanlarının farklı optik yansıtma özellikleri nedeniyle elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre gri skala kullanılarak kesitsel görüntüler oluşturulmaktadır. Gri skalada görüntü dokuların yansıtıcılıklarına göre beyazdan siyaha doğru kodlanır. Düşük yansıtıcılığı olan vitreus ve hümör aköz gibi yapılar

siyah, yüksek yansıtıcılığı olan retina pigment epiteli ve sinir lifi tabakası gibi yapılar beyaz renkle gösterilir. Fotoreseptör gibi orta yansıtıcılıkta olan yapılar ise gri renktedir. Görüntülerin daha iyi yorumlanabilmesi içinde gri skala görüntüleri bilgisayar yazılımı yardımıyla renklendirilir (70,71).

Şu an klinik kullanımdaki OKT cihazlarında kızıl ötesine yakın yüksek aydınlatmalı 840 nm diod lazer mevcuttur. OKT’de dokulardan yansıyan gecikmeyi doğrudan ölçmek mümkün değildir. Çünkü ışık hızı çok yüksektir. Bundan dolayı ışığın yansırken olan gecikme süresi, bilinen bir örnek ile kıyaslanarak interferometre denilen bir cihaz ile ölçülür(65). İnterferometrede; örnek, referans, ışık kaynağı ve alıcı kolu bulunur. OKT’de ışık kaynağından gönderilen ışınların bir kısmı referans aynasına, diğer kısmı göze gönderilir. Farklı uzaklıklardaki farklı göz içi yapılardan geri yansıyan ışıkla referans aynadan yansıyan ışık arasındaki zamansal farklılıklar ölçülür (69). Elde edilen kesitsel görüntüler aksiyel ve transvers taramalarla iki boyutlu veri serisine çevrilir. Zamana bağlı olarak kesit görüntüleri elde edilebildiği için bu sistem Time-domain olarak adlandırılmıştır. OKT’de göz dokularındaki aksiyel çözünürlük ilk ticari formlar olan OKT-1 ve 2’de 12-15 μm iken, OKT-3’te 8-10 μm olmuştur (72) (Şekil 6).



Şekil 6: OKT'nin çalışma prensibi

Daha sonra piyasaya çıkan Fourier-domain (Spektral-domain) (SD-OKT) OKT cihazları ileri derecede yüksek çözünürlüğe sahiptir. SD-OKT'leri time-domain (zaman zeminli) OKT'den ayıran parametreler hız ve çözünürlüktür, çözünürlük 5 μm düzeyine kadar yükseltilebilmiştir. Time-domain OKT sistemleri, retinanın farklı tabakalarının yansımalarını

saptayabilmek için referans aynanın mekanik hareketiyle çalışır. Bu sebeple saniyede en fazla 400 aksiyel tarama yapabilir. Bununla birlikte SD-OKT, sabit bir referans aynası ve retinanın tüm tabakalarından eş zamanlı görüntü bilgisi elde etmek için yüksek kapasiteli bir spektrometre kullanır. Bu da saniyede 26000-50000 aksiyel taramaya eşdeğer görüntü elde edilmesini sağlar (73,74). İki sistem de süperluminesan diod ışık kaynağı kullanır. Ancak SD-OKT'nin spektral bandı daha geniş olduğu için, Time-domain OKT cihazları ile elde edilenden iki kat daha detaylı kesitsel görüntü sağlar, her bir retinal tabakanın ve fotoreseptörlerin detayına kadar incelenmesine olanak sunar (75). SD-OKT sistemleri ile daha önce sadece total kalınlık ölçümü yapılabilen makula bölgesi segmentlerine ayrılarak ayrıntılı incelenmeye başlanmıştır. Böylelikle glokomun erken tanı ve takibinde büyük önemi olan ganglion hirci kompleksi (GHK) daha ayrıntılı incelenebilmektedir.

En son teknoloji olan Swept Source OKT (SS-OKT), 1050 nm dalga boyu ve saniyede 100000 A-tarama hızı ile kısa sürede vitreus, retina, koroid ve skleraya nüfuz edebilmektedir. SD-OKT ile karşılaştırıldığında, daha yüksek tarama hızı, daha iyi kayıt ve daha iyi örnekleme sağlamaktadır. SS-OKT yüksek çözünürlük özelliği ve daha derin dokulara nüfuz etme kabiliyetinden dolayı normal hastalarda koroidoskleral ara yüzün görüntülenmesinde, patolojik miyopide arka stafilom görüntüsünün incelenmesinde, derin retinal ve koroidal yapıların değerlendirilmesinde SD-OKT'den üstündür. Dokuların daha iyi ayrıştırılabilmesi (segmente edilebilmesi) nedeniyle özellikle makula bölgesi taramalarında yüksek çözünürlük sağladığı bildirilmiştir (76).

2.5.2. Glokomun Tanı ve Takibinde OKT

Glokomun tanı ve takibinde OKT üç farklı bölge üzerinden inceleme yapabilmektedir. Bunlar:

1. Peripapiller RSLT kalınlık ölçümü
2. Optik sinir başı analizi
3. Makula analizi.

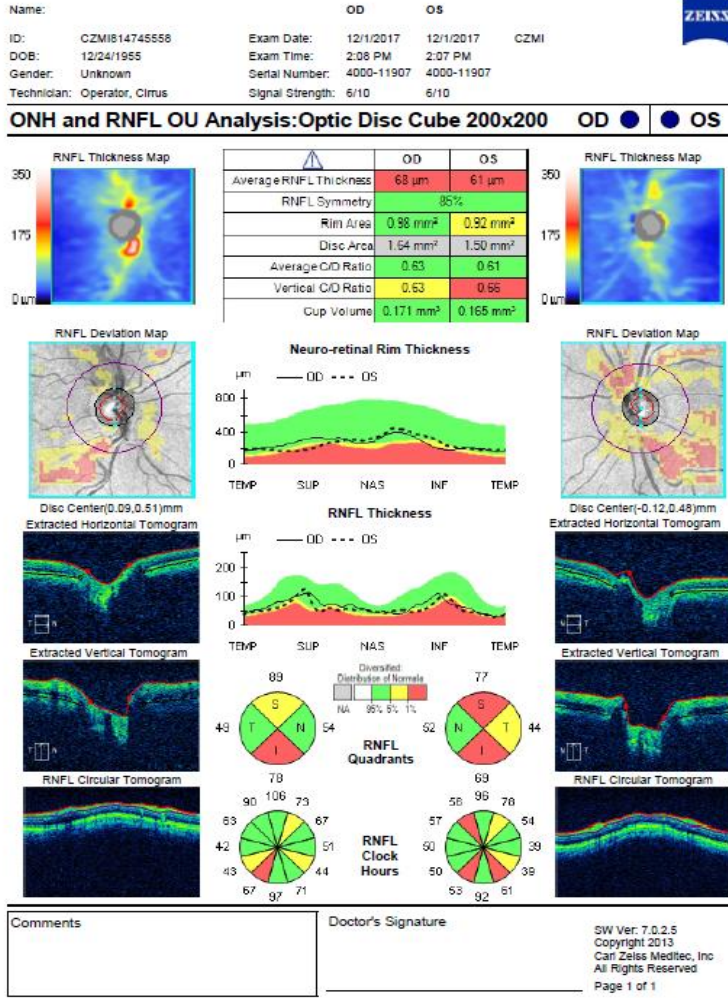
2.5.2.1. Peripapiller RSLT Kalınlık Ölçümü

Bu incelemede OKT ile optik sinir etrafında silindirik bir tarama yapılmakta ve bu kesit iki boyutlu düzlemde yansıtılmaktadır. Yapılan tekrarlanabilirlik çalışmalarında en güvenilir sonuç 3,4 mm çaplı dairesel kesitle elde edildiğinden standart olarak bu çap kullanılmaktadır (77,78).

RSLT kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemine gerek olmadan otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. Ölçümler RSLT'nin optik disk çevresindeki konumuna göre bir kalınlık haritası olarak; 12 saat kadranı, 4 kadran ve ortalama RSLT kalınlığını verecek şekilde bir grafik halinde gösterilmektedir. Bu ölçümlerin güvenilir olması için 3,4 mm çaplı dairenin pupillanın etrafına tüm kadranslardan eşit uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilmesi önemlidir. Yeni sistemlerde kullanıcı müdahalesine gerek kalmadan halka yerleşimi cihaz tarafından otomatik olarak sağlanmaktadır.

SD-OKT cihazlarında disk alanı, ortalama cup hacmi, vertikal ve ortalama C/D oranları, RSLT kadran kalınlığı, ortalama RSLT kalınlığı ve NRR alanı gibi değerler numerik veri olarak verilmekte ve bu veriler cihaz belleğindeki irksal değişime ve yaşa göre hazırlanmış normotif data ile mukayese edilerek normal kabul edilen parametrelerden ne kadar saptığı renk kodlu haritalar ile gösterilmektedir. Beyaz ve yeşil bantlar normal, sarı sınırdaki değerleri, kırmızı ise anormal değerleri gösterir. Sağlıklı populasyonun %5'i yeşilin üstündeki beyaz, %90'ı yeşil, %4'ü sarı ve %1'i ise kırmızı bantta yer alır (73) (Şekil 7).

OKT'yle ölçülen RSLT üst ve alt kadranslarda kalın, nazal ve temporalde ise incedir (çift hörgüç görünümü) (73,77). Normal bireylerde her 10 senelik yaşlanmayla RSLT kalınlığında yaklaşık 1 μm 'lik bir düşüş olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada RSLT kalınlığıyla görme alanı testleri arasında da yüksek derecede ilişki izlenmiştir. OKT ölçümlerinde glokomlu gözlerde özellikle alt kadranda RSLT kalınlığında anlamlı incelmeye görülmektedir (6). Glokom hastalarının takibinde ortalama RSLT kalınlığında 10 μm ve üzerindeki incelmeler progresyon açısından önemlidir.



Şekil 7: SD-OKT ile optik sinir başı ve RSLT incelenmesi

2.5.2.2. Optik Sinir Başı Analizi

Optik sinirin santralinden geçen 30 derece aralıklı 6 radyal OKT kesiti kullanılarak optik sinir başı ve optik sinir çukurluğunun topografik haritası çıkarılabilmektedir. Program yazılımı ile retina pigment epiteli, koryokapillaris ve fotoreseptörlerin bittiği yer optik sinir başının başlangıcı kabul edilmekte ve buna göre disk sınırları otomatik olarak belirlenebilmektedir. Optik sinir başı analizinin temelini, “Bruch Membran Açıklığı”(BMO)’nın belirlenmesi oluşturmaktadır. Cihazlar BMO’yu belirleyip, otomatik olarak optik disk merkezini saptar ve optik sinir başı sınır halkasını yerleştirirler. İç limitan membran bitiminin saptanmasıyla da çukurluk sınırı belirlenir (79)(80). Optik sinir başı analizi günümüz cihazlarında RSLT kalınlık analizi ile beraber yapılmaktadır.

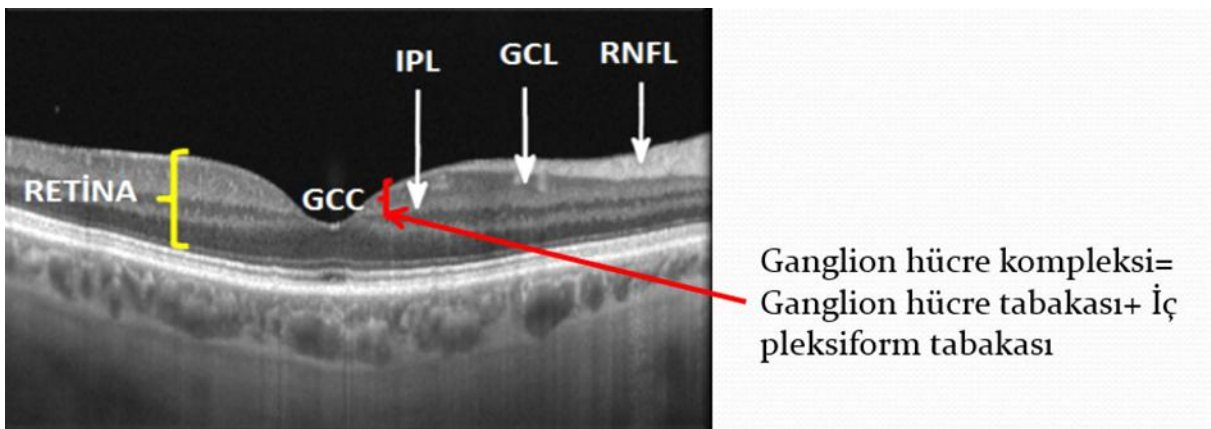
2.5.2.3. Makula analizi

Glokomda yapısal hasar ganglion hücrelerinde olmaktadır ve bu hücrelerin kaybının erken tespiti giderek büyük önem kazanmaktadır. Glokomlu gözlerde makula kalınlığında azalma ile peripapiller RSLT incelleme ve GA defektleri birbirleri ile uyumlu bulunmuştur. Total makula kalınlığının glokomun erken tanısında iyi bir parametre olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, glokomun erken devrelerde iç retinal tabakalarda kayıplar meydana gelmektedir. Bu sebeple, günümüzde makulanın tüm kalınlığı değil, iç retinal tabaka kalınlık ölçümleri daha popüler hale gelmiştir. Tam kat makular kalınlık ölçümünden ziyade iç retinal tabakaların incelenmesi, peripapiller RSLT kalınlık ölçümüne benzer duyarlılık göstermektedir. Ancak eşlik eden makular patolojilerin varlığı makula analizinin glokomda kullanımını sınırlandırmaktadır.

SD-OKT ve son zamanlarda gündeme gelen SS-OKT yöntemleriyle makula bölgesi segmentlerine ayrılarak daha ayrıntılı incelenebilir hale gelmiştir. Bu bölgeyi oluşturan katmanlar üç bölümde incelenebilir:

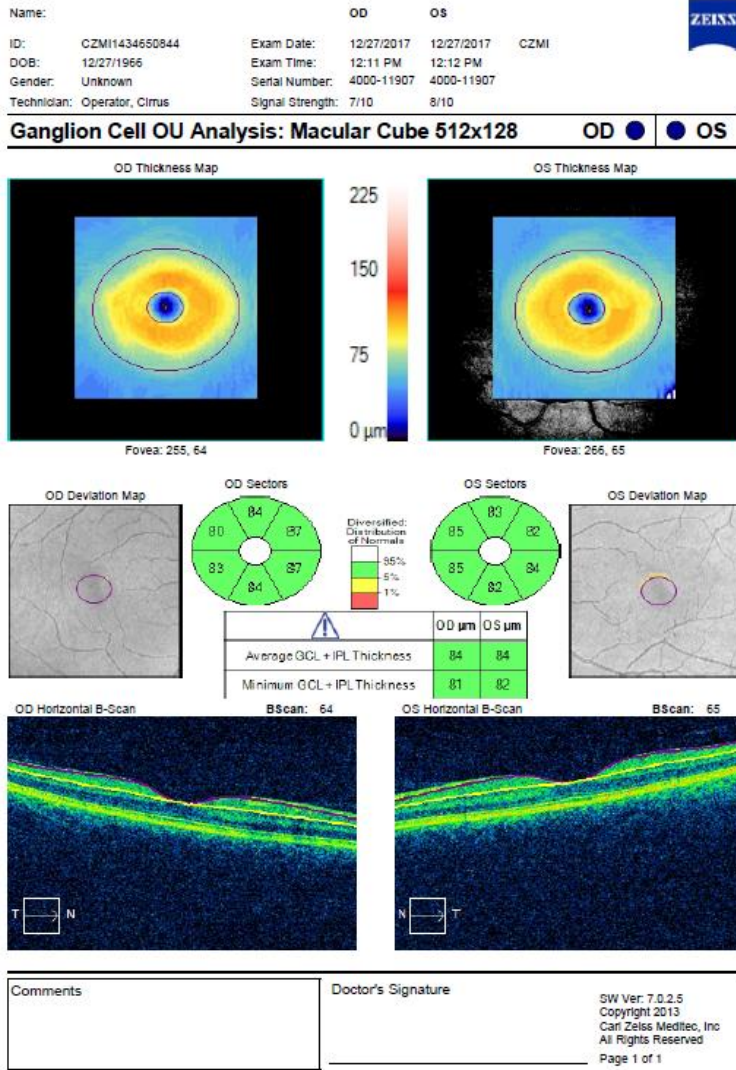
- 1) Ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşan retina sinir lif katmanı (RSLT)
- 2) Ganglion hücrelerinin gövdelerinden oluşan ganglion hücre tabakası (GCL)
- 3) Ganglion hücrelerinin dendritlerinden oluşan iç-pleksiform tabaka (İPL).

Ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabakanın birlikte oluşturduğu katmana ganglion hücre kompleksi (GHK) adı verilir (Şekil 8). Glokomda ganglion hücrelerinin kaybindan dolayı bu tabaka incilir (81,82).



Şekil 8: SD-OKT ile GHK ve RSLT görüntülenmesi

SD-OKT cihazlarıyla bu bölge ayrıntılı olarak incelenebilmekte ve ganglion hücre kompleksini oluşturan katmanlar ayrı ayrı veya birlikte kantitatif olarak ölçülebilmektedir (Şekil 9).



Şekil 9: SD-OKT ile GHK incelenmesi

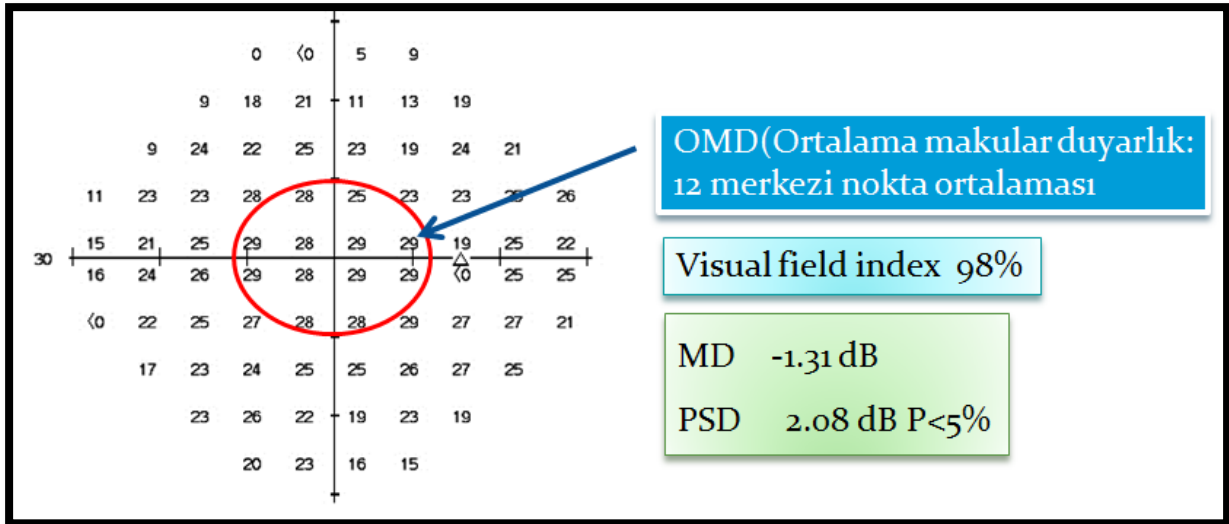
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Cerrahpaşa Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi'nce takip edilen farklı evrelerde 150 primer açık açılı glokom hastasının (99 kadın, 51 erkek) 229 gözü, 30 kontrol bireyin 60 gözü olmak üzere toplam 289 göz dahil edildi. Kontrol grubunu genel göz polikliniğimize başvuran, +3 ile -3.0 D sferik, -1.50 silendirik refraksiyon kusuru dışı herhangi bir oküler patolojisi saptanmamış bireyler oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen glokomlu ve kontrol olgular görme alanı ve OKT çekimlerini etkileyebilecek problemi (özellikle makulayı tutan patolojileri) olmayan, katarakt, yüksek miyopi gibi optik engeli bulunmayanlar arasından seçildi. Psödo-faki ve geçirilmiş glokom cerrahileri çalışmaya alınmaya engel teşkil etmedi. Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak onay alındı.

Bütün hastalarda tashihsiz ve tashihli görme keskinliği (Snellen eşeli ile), biyomikroskopi, göz dibi incelemesi (+90 dioptrilik asferik lens kullanılarak, gerekli hastalarda farmakolojik midriyazis sağlandıktan sonra), Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri yapıldı. Tüm çalışma gözlerine 30-2 SİTA standart santral eşik görme alanı testi (Humphrey HFA-II 720i Automated Perimetry, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) ve OKT cihazının (Cirrus HD-OCT Model 4000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) Optic Disc Cube 200x200 modülü ile 6x6x2mm'lik alanda retina sinir lifleri kalınlık analizi (pRSLT) ve Macular Cube 512 x 128 yöntemi ile makula ganglion hücre kompleksi taraması uygulandı.

Görme alanı MD değeri; -3 dB altında olan 91 göz "preperimetrik glokom", -3 ile -6 dB arasındaki 57 göz "erken glokom", -6 ile -12 dB arasındaki 41 göz "yerleşik glokom", -12 dB üzerinde olan 40 göz "ileri glokom" olarak gruplandırıldı. Bazı hastalarımızda MD değerine göre sınıflandırma yapıldığı zaman iki gözden birisi farklı gruplarda yer alabilmekteydi. Bilgisayarlı görme alanı testinde yanlış pozitif, yanlış negatif yanıtları ve fiksasyon kaybı %20'nin altında olan gözler çalışmaya alındı.

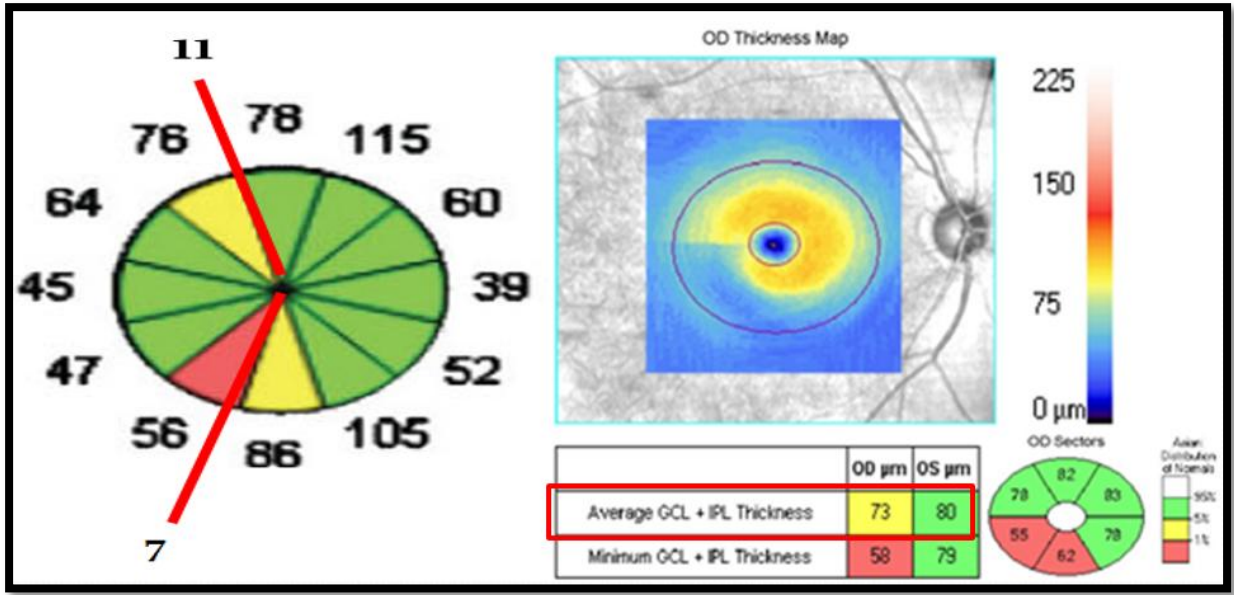
Elde edilen kriterlere uygun görme alanı çıktıları üzerinden MD ve görme alanı indeksi (VFI) parametreleri kaydedildi. Yeni bir parametre olarak görme alanında santral 10 derecelik alanda yer alan 12 noktanın dB cinsinden duyarlıklarının ortalaması hesaplanarak **ortalama makular duyarlık (OMD)** değeri hesaplandı (Şekil 10).



Şekil 10: OMD tespiti

OKT ölçümlerinde sinyal gücü 5/10 ve üzerinde olan pRSLT çıktıları değerlendirilmeye alındı. Cirrus 4000 OKT cihazının Optic Disc Cube 200x200 modülü ile 6x6x2mm'lik alandan elde edilen peripapiller RSLT kalınlık analizi çıktıları üzerinden topografik olarak ganglion hücre katmanına karşılık geldiği düşünülen 7-11 saat kadrantları arası kalınlık ölçümleri ortalaması *temporal RSLT (tRSLT)* değeri olarak hesaplanmıştır (Şekil 11).

Cirrus 4000 OKT Macular Cube modülü ile 6x6x2 mm alanda enlemesine tarama yapmakta ve 256 seri paralel OKT B-scan görüntüsü oluşturulmaktadır. Verileri değerlendiren Cirrus 8.0 yazılımı ganglion hücre analizi (Ganglion Cell Analysis – GCA) algoritması ile makulanın katmanlarının ayırt edilebilmesini mümkün kılmaktadır. Algoritma minimum GHK+IPL, ortalama GHK+IPL ve 6 sektöre ayrılmış halde makular GHK kalınlık verilerini normotif data ile karşılaştırarak renk kodlu harita şeklinde sonuç vermektedir. Cihazın Macular Cube 512 x 128 programı ile ganglion hücre analizi çıktısı üzerinden **ortalama ganglion hücre iç pleksiform tabaka (ort. GHİPT) kalınlığı** kaydedildi (Şekil 11).



Şekil 11: OKT ile tRSLT ve GHİPT kalınlık tespiti

Çalışmamızda görme alanları VFI ve OMD değerleri ile tRSLT ve GHİPT kalınlık değerleri arasında ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı. Farklı evrelerde glokomlu gözlerde makula bölgesini daha iyi yansıttıkları düşünülen GHİPT ve tRSLT parametrelerinin özellikle görme alanı kaybı yaşamayan glokom hastalarında yeri araştırıldı. Bu değerlerin glokomun tanı ve takibinde kullanılabilecek yeni yapısal parametreler olup olmadığı irdelendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 21.0 (SPSS Inc. Chicago IL, USA) programı ile yapılmıştır.

Çalışmanın biyoistatistiksel analizinde ele alınan ölçütler ortalama, standart sapma, frekans ve % değerleri ile tanımlanmıştır. Gruplar arası frekans ve yüzdelerin kıyaslanmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişken ortalamalarının karşılaştırılmasında, iki grup kıyaslaması için t testi, ikiden fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi) ; ANOVA ile anlamlı fark bulunan değişkenlerde alt grupların arasındaki farkların yorumlanması için alt grupların ikili kıyaslamalarında post-hoc Tukey HSD testi kullanılmıştır. Gerekli ise (denek sayısı ve homojenlik denetlemesine bağlı olarak) non parametrik Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi ve post-hoc Dunn's yöntemleri uygun deney kurgularında kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki bağıntıları saptamak ve matematiksel ilişkiler halinde ortaya koymak için korelasyon (Pearson) çözümlenmeleri yapılmıştır.

Test sonuçlarını yorumlamada anlamlılık sınırı $p < 0.05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya farklı evrelerde 150 PAAG'li hastanın (99 kadın, 51 erkek) 229 gözü ve 30 sağlıklı bireyin (21 kadın 9 erkek) 60 gözü olmak üzere toplam 289 göz dahil edildi. Çalışmaya alınan glokomlu hastaların yaş ortalamaları $62,32 \pm 11,91$ yıl, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin yaş ortalamaları $56,03 \pm 13,17$ yıl idi.

Tüm çalışma grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında fonksiyonel (VFI ve OMD) ve yapısal (Ort. GHİPT kalınlığı ve tRSLT kalınlığı) parametrelerde ileri derecede anlamlı farklılık olduğu görüldü (Tablo 1a ve Tablo 1b).

Tablo 1a: Kontrol ve glokom gruplarının görme alanı parametrelerinin karşılaştırılması (ortalama değerler ve standart sapmaları)

	Kontrol n=60	Preperimetrik glokom n=91	Erken glokom n=57	Yerleşik glokom n=41	İleri glokom n=40	p değeri
MD (dB)	-1,48±1,45	-1,54±0,93	-4,22±0,91	-8,43±1,64	-19,95±5,31	<0,001*
VFI (%)	98,60±1,57	98,48±1,70	94,64±4,04	84,07±7,95	43,77±19,89	<0,001*
OMD (dB)	30,85±1,35	30,52±1,12	28,65±1,82	24,97±2,95	13,92±6,01	<0,001*

*ANOVA p<0,001

Tablo 1b: Kontrol ve glokom gruplarının OKT parametrelerinin karşılaştırılması (ortalama değerler ve standart sapmaları)

	Kontrol n=60	Preperimetrik glokom n=91	Erken glokom n=57	Yerleşik glokom n=41	İleri glokom n=40	p değeri
Ort. GHİPT(μm)	83,80±5,82	75,42±10,08	73,17±11,09	72,26±9,09	56,07±11,52	<0,001*
tRSLT(μm)	88,08±13,34	76,42±12,43	75,03±14,33	67,93±14,62	55,51±14,21	<0,001*

*ANOVA p<0,001

Fonksiyonel ve yapısal parametreler kontrol ve glokom grupları arasında ikili olarak Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans analizi ile karşılaştırıldı (Tablo 2-5).

VFI kontrol ile preperimetrik glokom grubu arasında hariç ($p=0,777$) diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklı bulundu (Tablo 2).

Tablo 2: VFI parametresi açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar

	Preperimetrik glokom n=91	Erken glokom n=57	Yerleşik glokom n=41	İleri glokom n=40
Kontrol	<u>0,777*</u>	<0,001	<0,001	<0,001
Preperimetrik glokom		<0,001	<0,001	<0,001
Erken glokom			0,001	<0,001
Yerleşik glokom				0,007

* $p>0,05$

OMD, kontrol ile preperimetrik glokom grubu arasında hariç ($p=0,343$) diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklı izlendi (Tablo 3).

Tablo 3: OMD parametresi açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar

	Preperimetrik glokom n=91	Erken glokom n=57	Yerleşik glokom n=41	İleri glokom n=40
Kontrol grubu	<u>0,343*</u>	<0,001	<0,001	<0,001
Preperimetrik glokom		<0,001	<0,001	<0,001
Erken glokom			0,001	<0,001
Yerleşik glokom				0,012

* $p>0,05$

OKT parametrelerinden GHİPT kalınlığı preperimetrik ile erken ve yerleşik glokom grupları ve erken ile yerleşik glokom grubu arasında hariç (sırasıyla $p=0,235$, $p=0,070$ ve $p=0,492$) diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($p<0,001$) (Tablo 4).

Tablo 4: Ort. GHİPT kalınlığı açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar

	Preperimetrik glokom n=91	Erken glokom n=57	Yerleşik glokom n=41	İleri glokom n=40
Kontrol	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Preperimetrik glokom		<u>0,235*</u>	<u>0,070*</u>	<0,001
Erken glokom			<u>0,492*</u>	<0,001
Yerleşik glokom				<0,001

* $p>0,05$

OKT parametrelerinden tRSLT kalınlığı preperimetrik ile erken glokom grubu arasında hariç ($p=0,670$) diğer tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: tRSLT kalınlığı parametresi açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar

	Preperimetrik glokom n=91	Erken glokom n=57	Yerleşik glokom n=41	İleri glokom n=40
Kontrol	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Preperimetrik glokom		<u>0,670*</u>	0,005	<0,001
Erken glokom			<0,001	<0,001
Yerleşik glokom				<0,003

* $p>0,05$

Farklı evredeki glokom gruplarında fonksiyonel parametreler (MD, PSD, VFI ve OMD) ile yapısal parametreler (GHİPT ve tRSLT kalınlığı) arasındaki ilişki lineer regresyon modeli ile incelendi. Preperimetrik glokom grubunda VFI ile GHİPT ve tRSLT kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,05$). OMD ile sadece GHİPT kalınlığı arasında anlamlı ilişki mevcuttu ($p<0,05$). Erken glokom grubunda VFI ve OMD değerleriyle ort. GHİPT ve tRSLT kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0,05$). Yerleşik glokom grubunda erken glokom grubundaki bulgulara ilave olarak PSD değeri ile de yapısal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p<0,05$). İleri glokom grubunda ise tüm görme alanı parametreleri ile OKT parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Farklı glokom gruplarında yapısal ve fonksiyonel parametrelerinin ilişkisi

		Preperimetrik glokom n=91	Erken glokom n=57	Yerleşik glokom n=41	İleri glokom n=40
VFI	vs ort. GHİPT	0,245(0,019*)	0,281(0,034*)	0,376(0,015*)	0,293(0,066)
	vs tRSLT	0,209(0,047*)	0,333(0,012*)	0,497(0,001*)	0,291(0,068)
OMD	vs ort. GHİPT	0,237(0,024*)	0,299(0,024*)	0,354(0,023*)	0,165(0,808)
	vs tRSLT	0,039(0,714)	0,292(0,028*)	0,333(0,033*)	0,183(0,259)

r (p değeri*), * $p<0,05$, r: korelasyon katsayısı

OKT ile tespit edilen yapısal parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisi glokom grupları arasında incelendi, Tüm çalışma gruplarında ort. GHİPT kalınlığı ile tRSLT kalınlığı arasında da istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı ilişki izlendi ($p<0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7: Farklı glokom gruplarında ort. GHİPT ve tRSLT kalınlıkları arasındaki ilişki

		Preperimetrik glokom n=91	Erken glokom n=57	Yerleşik glokom n=41	İleri glokom n=40
Ort. GHİPT	vs tRSLT	0,355(0,001*)	0,546(0,001*)	0,743(0,001*)	0,433(0,005*)

r (p değeri*), * $p<0,05$. r: korelasyon katsayısı

5.TARTIŞMA

Glokom hastalığında oluşan görme alanı kaybının tedavi edilerek geri döndürülmesi henüz olası değildir. Bundan dolayı glokomun erken tanınması ve tedavisi çok önemlidir. Görme alanında kayıp, optik disk başındaki çukurluk/disk oranında artma gibi tipik bulgular ortaya çıkmadan önce glokomun erken tanısının yapılabilmesi ve tespit edilmiş hastalıkta ilerlemenin erken saptanması glokomda oluşacak kayıpları önleyecektir.

Glokomun erken tanısında yapısal parametrelerin fonksiyonel parametrelere üstünlüğü pek çok çalışmada vurgulanmıştır. Glokomun seyrinde peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığında (pRSLT) incelmeye görme alanı kayıplarından önce ortaya çıkabilmektedir. Ancak pRSLT tüm retina kadrantlarını içeren sinir lifi yapısı hakkında fikir verir. Ganglion hücre ve aksonlarının %50'sinden fazlası makulada yerleşmişlerdir, bu sebepten erken glokomatöz değişikliklerin ortaya çıkışında makuler bölge giderek önem kazanmaktadır.

pRSLT çıktısının 4 kadrant analizinden temporal bölgenin ya da vertikal bir kesit alınarak temporalde kalan sinir lifi tabakasının değerlendirilmesi ile makula bölgesi hakkında bir fikir edinilebilmektedir. Kıta ve ark. pRSLT çıktısı üzerinden 7-11 saat kadrantlarının (temporal RSLT) topografik olarak makula bölgesine uyduğunu bildirmişlerdir (84). Çalışmamızda değişik evreli glokomlu gözlerden elde edilen pRSLT çıktıları üzerinden Kıta ve ark.'nın tarif ettiği şekilde tRSLT değerleri tespit edilmiştir.

OKT'de makula incelemesi esasen kullanışlı bir yöntemdir, teknik açıdan disk çevresinden yapılan RSLT kalınlığı ölçümüne göre kolaydır. RSLT kalınlığı ölçümü, incelemenin optik disk üzerinde santralize olması mecburiyeti nedeniyle daha çok operatöre bağımlıyken, makula taraması hastanın fiksasyonuna ihtiyaç olması sebebiyle daha çok hastaya bağımlıdır (83). Peripapiller bölgenin taramasını engelleyebilecek yüksek miyopi, stafiloma gibi oküler patolojilerin varlığında bu bölgenin incelenmesi önem kazanacaktır. Görme alanı bulgusu olmayan, tanıda şüphede kalınan hastalarda makular ve peripapiller OKT analizinin birlikte değerlendirilmesi erken anatomik değişikliklerin saptanmasını sağlayabilir.

Makula bölgesinin OKT ile total kalınlık ölçümleri önceki time domain OKT sistemi ile de yapılabilmekte idi. Ancak bu ölçümler makulada yer alan ganglion hücre tabakası hakkında yeteri kadar bilgi vermektense yoksundu. Günümüzde yeni OKT sistemleri ile (SD-

OKT ve SS-OKT) daha iyi segmentasyon yapılabildiği için bu bölge katmanlarına ayrılarak değerlendirilebilmekte, erken değişikliklerin tespiti mümkün olabilmektedir. Bizde SD-OKT sistemi ile makulada canlı ganglion hücre gövdeleri ve onların aksonlarının yer aldığı Ganglion hücre katmanını (GHK) çalışmamızda değerlendirmeye aldık.

Kita ve ark.'ları sağlıklı ve glokomlu gözlerin peripapiller RSLT ve makula GHK kalınlık değerlerini ölçmüşlerdir. pRSLT çıktısının temporal kadranını temporal 180 derece RSLT olarak tanımlayarak glokomlu gözlerde bu değer azalmadığını göstermişlerdir. Çalışmalarında makula GHK ölçülerek temporal RSLT ile arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Yazarlar 180 derece temporal RSLT kalınlığının glokomun takibinde en iyi parametre olduğunu ve bu değer makuladaki total ganglion hücre sayısını yansıtabileceğini ileri sürmüşlerdir (84).

Tan ve ark.'ları çalışmalarında erken glokomlu gözlerde makular bölgede TD-OKT ile total retina kalınlığını ve SD-OKT ile GHK kalınlığını ölçmüşlerdir. SD-OKT ile elde edilen GHK kalınlık ölçümünün tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğu ve glokomun erken tanısında iyi bir parametre olabileceği iddia edilmiştir (85). Ancak bu konuda farklı görüşlerde mevcuttur. Lisboa ve ark. preperimetrik glokomda optik sinir başı, RSLT ve makula GHK kalınlık ölçümleri arasında RSLT kalınlık değerlerinin tanı etkinliğinin diğer ölçümlere göre daha üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir (86).

Çeşitli çalışmalarda ganglion hücre kompleksi içerisinde yer alan ve SD-OKT teknolojisi ile ölçülebilen GHİPT kalınlığının peripapiller RSLT kalınlığı ile birlikte değerlendirilmesinin erken glokomu saptama potansiyelini artırabileceği belirtilmiştir (87,88) Mwanza ve ark.'ları, GHİPT'nin erken tanındaki yerini araştırmak amacıyla erken glokomlu gözlerde RSLT, optik sinir başı ve makula GHİPT değerlerini Cirrus HD OKT ile ölçmüşlerdir. Total RSLT incelmesine GHİPT kalınlık incelmesinin eşlik ettiğini, GHİPT kalınlığının normal gözler ile erken glokomlu gözleri ayırma ve izlemede başarılı bir parametre olduğunu belirtmişlerdir. (89). Çalışmamızda yapısal parametreler olarak hem GHİPT kalınlık ölçümünü hem de total (360 derecelik alanda saptanan) RSLT kalınlığı yerine temporal 7-11 saat kadranlarındaki RSLT kalınlığı ölçümünün ortalamasını aldık. Bunu yapmaktaki amacımız bu değerlerin makuler bölgeyi daha iyi yansıttığını düşünmemiz idi. Preperimetrik glokomun tanısında hem GHİPT hem de tRSLT kalınlık parametrelerinin faydalı olduğunu, glokom ciddiyeti arttıkça ölçülen değerlerin de uyumlu olarak azaldığını

gözledik. Bu sonucu tRSLT kalınlığının da tıpkı GHİPT kalınlığı gibi glokomun erken tanı ve takibinde kullanılabilecek bir parametre olabileceği manasında yorumladık.

Ancak GHİPT değerinin preperimetrik glokomun tanısında yeterli olmadığına dair yayınlar da vardır. Viguar ve ark.'larının çalışmasında kontrol, preperimetrik ve perimetrik glokom gruplarını optik sinir başı, RSLT ve GHİPT parametrelerini kullanarak karşılaştırmışlardır. Perimetrik glokom grubunda GHİPT değerinin tanı yeteneği diğer OKT parametreleriyle uyumlu iken preperimetrik grupta düşük kalmıştır (90). Yazarlar bu sonuçları peripapiller RSLT'nin tüm retinadan gelen ganglion hücrelerini yansıttığı için erken hasarı daha iyi gösterebileceğini ileri sürerek savunmuşlardır. Ancak bilmekteyiz ki makula bölgesi tüm retinal ganglion hücrelerinin yaklaşık %50' den fazlasının toplandığı daha kompakt bir alandır. Bu nedenle erken değişiklikleri bu bölgeden tespit edebilmek daha büyük olasılıktır.

Glokomda fonksiyonel kayıpların yapısal kayıplardan önce gelebileceğine dair bazı fikirler de mevcuttur. Özellikle yapı-fonksiyon uyumsuzluğu olarak bilinen çeşitli durumlarda bu gözlenebilir. Görme alanı tetkiki ile retinadaki ganglion hücre hasarını erken dönemde yakalamak amacıyla cihazların programları içerisinde yeni parametreler yerleştirmek gündeme gelmiştir. Özellikle görme alanında merkezi bölgenin duyarlılığını ortaya koyan VFI değeri bunlardan biridir. Mahdavi ve ark. erken ve yerleşik glokomlu gözlerde OKT'den edindikleri GHK verilerini, Harweth'in daha önce tanımladığı formül yardımıyla tahmini retina gangliyon hücre sayısına çevirmişlerdir. VFI değerinin makula bölgesindeki ganglion hücrelerinin yoğunluğunu yansıtabildiğini, ancak erken ve orta glokomlu gözlerde gelecek nöral kaybın miktarını yeterince yansıtamadığını ileri sürmüşlerdir. VFI ile tahmini total ganglion hücre sayısı arasındaki ilişki lineer olmayıp hastalık ciddiyeti zaman içerisindeki VFI değişiklikleri bakarak değerlendirilmelidir (58,91).

VFI değerinin merkezi alan kaybı ve makula ganglion hücre tabakası ile ilişkili bir parametre olması preperimetrik veya erken glokomun tanısındaki önemini arttırmaktadır. Biz de çalışmamızda preperimetrik ve erken glokom grubunda VFI ile GHİPT ve tRSLT kalınlık parametreleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdik Bir diğer söylemle GHİPT ve tRSLT tabakası kalınlığında erken dönemde azalma görülen gözlerde VFI'da azalmış idi. Sonuç olarak VFI ile uyumlu GHİPT ve tRSLT kalınlığı azalan glokomlu gözlerde, görsel fonksiyonun tehdit altında olma ihtimali artmaktadır diyebiliriz.

Çalışmamızda glokomlu gözlerde merkezi alan hassasiyetini yansıtan bir diğer parametre olarak OMD kullanılmıştır. OMD santral 30-2 eşik test programındaki merkezi 12 noktanın hassasiyet ortalamasını ifade eder. VFI da olduğu gibi özellikle merkezi alandaki erken kayıpları yansıtabileceğini düşündüğümüz bu parametrenin GHİPT ve tRSLT kalınlıkları ile ilişkili olduğunu, özellikle glokomun ciddiyeti arttıkça yapısal parametrelerle beraber OMD değerinin de uyumlu olarak azaldığını tespit ettik. Ancak bu ilişki özellikle preperimetrik, erken ve yerleşik glokomda mevcut olup ileri glokomda tespit edilemedi.

İleri glokomda RSLT kalınlığı azalıp bir platoya ulaştığından takip için uygun bir parametre değildir (92). Bu taban etkisi olarak bilinen bir durumdur. Bu durum ileri evre glokomlu gözlerde yapısal parametrelerin kullanımını kısıtlayıcıdır, çünkü belli bir değer altına inmezler. Bu kısıtlamalardan dolayı yeteri kadar kullanmadığımız yapısal parametrelerden ileri glokomda faydalanabilir miyiz düşüncesi ile çalışmamızda bu gözlerde tRSLT ve GHİPT kalınlık değerleri ile görme alanı parametrelerini karşılaştırdık, ancak arada anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bu hastalarda görme alanı muayenesi glokomatöz hasarın değerlendirilmesi için hala daha güvenilir bir yöntem olabilir, fakat santral 30-2 eşik testinde ileri alan kaybı nedeniyle zaman içinde oluşacak yeni değişiklikleri tespit edebilmek ve hastalık ilerlemesi hakkında yorumda bulunabilmek zordur. Ayrıca, ileri glokomlu gözlerde düşük hasta performansından ötürü görme alanı test sonuçları dalgalanma gösterebilir, şiddetli glokom hasarı olan hastalarda MD ve PSD değerleri yanıltıcı olabilir (93). Bu hastalarda 10 derecelik merkezi alanı daha sık aralıklarla tarayan santral 10-2 eşik testi tercih edilmelidir. Çalışmamızda diğer gruplarla standardizasyon sağlamak için santral 30-2 eşik testi kullanılmıştır. Bu sebepler ileri glokom grubunda görme alanı ve OKT parametreleri arasında niçin anlamlı bir ilişki tespit edemediğimizi açıklayabilir. Daha sonra bu hasta grubu üzerinde santral 10-2 testini kullanarak yaptığımız bir çalışmada, OKT ile ölçülen GHİPT kalınlık değeri ile santral 10 derecelik bölgedeki tüm test noktalarını toplayarak bulduğumuz ortalama retinal duyarlılık değeri arasında anlamlı bir ilişki varlığı tespit edildi (2016 Helsinki WGC poster).

Çalışmamızdaki zayıf noktalar şunlardı: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının 60'ın üzerinde olması sebebiyle gözlerde çeşitli derecede lens opasiteleri mevcuttur (Lens Opasiteleri Sınıflama Sistemi'ne göre en fazla grade 2 hastalar çalışmaya dahil edilmiştir) veya hastalar psödo fakiktir. Her iki durumda gerek görme alanı merkezi hassasiyetini gerekse makula bölgesi taramalarını etkileyebilir. Ayrıca yukarıda bahsedildiği gibi tüm hasta gruplarında standardizasyonu sağlamak için Sita Standart 30-2 eşik test programı

kullanılmıştır. İleri glokomlu gözlerde bu programla yeteri kadar merkezi hassasiyet değeri elde edilememiş olabilir.

Glokomda GHİPT kalınlığı ve tRSLT ölçümü yeni bir yaklaşımdır. Glokomda değişik evrelerde tRSLT ve GHİPT kalınlığı ile VFI ve OMD arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamızda glokomun ciddiyetiyle uyumlu olarak bu değerlerin azaldığını tespit ettik. Preperimetrik glokomlu gözlerde kontrol grubuna göre GHİPT ve tRSLT kalınlığında anlamlı azalma olması glokom hasarının daha henüz görme alanına yansımadan ganglion hücre analizi ile erken tanısının mümkün olabileceğini düşündürmüştür. Glokom ciddiyeti arttıkça bu değerlerin birbirleriyle uyumlu değişiklikler göstermeleri takipte de faydalı olabileceklerini düşündürmektedir. Görme alanı parametrelerinden VFI ve OMD değerinin tRSLT ve GHİPT kalınlığı ile birlikte kullanımının da glokomun erken tanı ve progresyonunu saptamada önemli katkıları olacağı görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR

1- Preperimetrik glokomda

- a. Görme alanı merkezi hassasiyet ölçütlerinden VFI ve OMD değerleri kontrol gözlerden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Kontrol gözlerin preperimetrik glokomdan ayırımında etkisiz).
- b. OKT ile ölçülen GHİPT ve tRSLT kalınlık değerleri kontrol gözlerden farklı bulundu. (Kontrol gözlerin preperimetrik glokomdan ayırımında etkin).
- c. Yapısal parametrelerden GHİPT kalınlığı ile fonksiyonel parametrelerden VFI ve OMD anlamlı ilişkili idi (merkezi hassasiyet azaldıkça yapısal kayıp belirginleşiyor).
- d. Yapısal parametrelerden tRSLT kalınlığı VFI ile anlamlı ilişkili bulundu.

2- Erken glokomda

- a. VFI ve OMD ile GHİPT ve tRSLT kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Görme alanında başlangıç kayıpları hem yapısal hem fonksiyonel parametrelerle göstermek mümkün).

3- Yerleşik glokomda

- a. VFI ve OMD ile GHİPT ve tRSLT kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

4- İleri glokomda

- a. VFI ve OMD değerleri ile GHİPT ve tRSLT kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$).

5- OMD, VFI, GHİPT ve tRSLT değerleri yerleşik ve ileri evre glokomda başta olmak üzere preperimetrik ve erken evre glokomlu gözlerde kontrol gözlere oranla anlamlı azalma tespit edildi.

6- GHİPT ve TRSLT değerleri preperimetrik glokomlu gözlerde kontrol gözlere kıyasla anlamlı düşük bulundu ve erken tanıda faydalı olabileceği düşünüldü.

7- OMD, VFI, GHİPT ve tRSLT değerleri ileri evre glokomlu gözlerin yerleşik evre glokomdan ayrılmasında ise ayırt edici bir parametre olarak görülemedi.

8- GHİPT ve tRSLT kalınlığı tüm glokom gruplarında birbirleriyle uyumlu idi.

KAYNAKLAR

1. Bahrami H. Causal Inference in Primary Open Angle Glaucoma: Specific Discussion on Intraocular Pressure. *Ophthalmic Epidemiol.* 2006;13(4):283–289.
2. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology.* 1992;99(1):19–28.
3. Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD, et al. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):458–467.
4. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(5):453–464.
5. Mwanza J-C, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer: Automated Detection and Thickness Reproducibility with Spectral Domain–Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2011;52(11):8323.
6. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1995;113(5):586–596.
7. Rintelen F. Historical notes on the terms “glaucoma” and “cataract.” *Klin Monbl Augenheilkd.* 1977;170(2):344–349.
8. Mark HH. Glaucoma, messenger and cataract. *Arch Ophthalmol. American Medical Association;* 1964;71(6):879–880.
9. Coffey M, Reidy A, Wormald R, Xian WX, Wright L, Courtney P. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(1):17–21.
10. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262–267.
11. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology. Elsevier;* 2014;121(11):2081–2090.

12. Tarek M. Shaarawy, Mark B. Sherwood, Roger A. Hitchings and JGC. Glaucoma vol. 1 Medical diagnosis and therapy. Saunders; 2009.
13. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 2002;120(10):1268–1279.
14. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.
15. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. Am J Ophthalmol. 1989;107(2):186–188.
16. Bill A, Phillips CI. Uveoscleral drainage of aqueous humour in human eyes. Exp Eye Res. 1971;12(3):275–281.
17. Quigley HA. Open-Angle Glaucoma. N Engl J Med. 1993;328(15):1097–1106.
18. Wax MB, Tezel G, Edward PD. Clinical and Ocular Histopathological Findings in a Patient With Normal-Pressure Glaucoma. Arch Ophthalmol. American Medical Association; 1998;116(8):993.
19. Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 1980;98(12):2163–2171.
20. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960). 1991;109(8):1090–1095.
21. Weih LM, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Association of Demographic, Familial, Medical, and Ocular Factors With Intraocular Pressure. Arch Ophthalmol. American Medical Association; 2001;119(6):875.
22. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992;99(10):1499–1504.
23. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma

- screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol.* 1991;134(10):1102–1110.
24. Suyugül Nezir. Suyugül N. Glokomun sınıflandırılması, epidemiyolojisi ve genetiği. *Glokom.* Ed: Turaçlı E, Önal M, Yalvaç IS. 2003: 63 . 2003.
 25. Varma R MD. *Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve.* Mosby, St Louis,; 1996.
 26. Kline LB, Arnold AC, Eggenberger E, Foroozan R. *Neuro-Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course American Academy of Ophthalmology 2005- 2006;*(5): 23-31.
 27. Aydın P. *Görme Alanı El Kitabı.* İstanbul:Aksu Yayıncılık, 2005.s16-25,145- 162. 2005.
 28. Harwerth RS, Quigley HA. *Visual Field Defects and Retinal Ganglion Cell Losses in Patients With Glaucoma.* *Arch Ophthalmol.* 2006;124(6):853.
 29. Özçetin H. *Glokomda Tedavi, Kısım 1. Humör Aköz ve Temel Bilgiler, Glokom Tanısı Tipleri ve Tedavisi (2. Baskı)* Bursa; Nobel Tıp Kitapevi; 2009;5-33. .
 30. Uhm KB, Lee DY, Kim JT, Hong C. *Peripapillary atrophy in normal and primary open-angle glaucoma.* *Korean J Ophthalmol.* 1998;12(1):37.
 31. *Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:9, Glokom, Bölüm 13; Glokomda Optik Sinirin Klinik Değerlendirilmesi, 2009: 201-206. .*
 32. Sarıcaoglu MS, Mısır R, Karakurt A ve ark.: *Okuler hipertansiyon ve açık açılı glokom olgularında retina sinir lifi kalınlıklarının analizi.* *Glo-Kat.* 2011;6:92-96. .
 33. Yanoff M DJ. Smith MF, Doyle JW. *Clinical examination of glaucoma.* *Ophthalmology.* Second Edition. Yanoff M, Duker JS, eds. Mosby. St Louis. 2004; 1431-1440. 19. 2004.
 34. Rich R, Shields MB, Krupin T eds M. Radius RL. *Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. The Glaucomas. Vol. I.* Rich R, Shields MB, Krupin T, eds Mosby. St Louis, Missouri. 1989; 89-125. 55). 1989.
 35. Podos SM YM eds. M. Radius RL. *Anatomy and embryology of the optic nerve. Glaucoma. Section I. Vol. 7. Textbook of Ophthalmology.* Podos SM, Yanoff M. eds. Mosby. London, 1994; 2. 6-2. 1994.
 36. Kang M, Yu D-Y. *Distribution pattern of axonal cytoskeleton proteins in the human*

- optic nerve head. *Neural Regen Res.* 2015;10(8):1198.
37. Higginbotham EJ. Ophthalmoscopic and photographic characteristics of the optic nerve head in glaucoma. Section III. Glaucoma. Vol. 7. *Textbook of Ophthalmology*. Podos SM, Yanoff M, eds. Mosby. London. London; 1994.
 38. Zimmerman R, Sakiyalak D KT. Primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. Second Edition. Yanoff M, Duker JS, eds. Mosby. St Louis. 2004.
 39. Airaksinen PJ, Tuulonen A WE. Clinical evaluation of the optic disc and retinal nerve fiber layer. *The Glaucomas*. Vol. I. Rich R, Shields MB, Krupin T, eds. Mosby. St Louis- Missouri. 1989.
 40. Yalvaç I. Primer açık açılı glokom tanısı. *T Klin Oftalmoloji*. 2004.
 41. Hoffmann EM, Zangwill LM CJ. Optic disk size and glaucoma. *Surv of Ophthalmol*. 2007.
 42. BJ. J. The glaucomatous optic disc. *Glaucoma In The 21 st Century*. Weinreb NR, Kitazawa Y, Krieglstein KG, eds. Mosby. Barcelona. 2000.
 43. NT. C. Retinal nerve fiber layer analysis. *Ophthalmology*. Second Edition. Yanoff M, Duker JS, eds. Mosby. St Louis. 2004.
 44. Stamper RL, Liberman MF DM. Clinical evaluation of the optic nerve head. *Becker & Shaffer's. Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*. Seventh Ed. Mosby. St Louis-Missouri. 1999.
 45. JJ. K. Glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. Sixth Edition. London. .
 46. E Y. Optik Sinir Başı Muayene Yöntemleri. *Glokom*. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS eds. 1. Baskı. SFN Yayıncılık. Ankara. 2003.
 47. JB J. Morphological Aspects in the Diagnosis and Pathogenesis of Glaucomatous Optic Neuropathy. In *Glaucoma. Decision Making in Therapy*. Springer-Verlag, Milano. 1996.
 48. Anderson, D.R., Patella VM. Automated static perimetry / Douglas R. Anderson, Vincent Michael Patella. - Version details - Trove. 1999.
 49. Heijl A (Anders), Patella VM. Essential perimetry : the field analyzer primer. Carl Zeiss Meditec; 2002.

50. ARITÜRK N. Glokomda görme alanı defektleri. *J Exp Clin Med.* 2012;29(s2):s66–s74.
51. Haley MJ. *The Field Analyzer Primer.* Allergan Humphrey. San Leandro, CA; 1989.
52. Okka M. Görme Alanı Yorumu ve Hata Kaynakları. *TOD 25. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Nörooftalmoloji.* Ankara; 2005:85-101. .
53. Lynn JR, Fellman RL SR. Lynn JR, Fellman RL, Starita RJ: *Principles of Perimetry. The Glaucomas.* Mosby, St Louis, 1996 (sec. Edition), s 491-521. 1996.
54. Tamçelik N. Görme Fonksiyonu. *Glokom.* Turaçlı ME, ÖnoI M, Yalvaç SI, eds. SFN yayıncılık. Ankara; 2003:41 55. 2003.
55. J G, Wild JM, Trope GE. *Investigative ophthalmology and visual science.* [Association for Research in Vision and Ophthalmology, etc.]; 1993.
56. Bengtsson B, Heijl A. A Visual Field Index for Calculation of Glaucoma Rate of Progression. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(2):343–353.
57. Cho JW, Sung KR, Yun S-C, Na JH, Lee Y, Kook MS. Progression detection in different stages of glaucoma: mean deviation versus visual field index. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(2):128–133.
58. Marvasti AH, Tatham AJ, Zangwill LM, et al. The Relationship between Visual Field Index and Estimated Number of Retinal Ganglion Cells in Glaucoma. Libby R, editor. *PLoS One.* 2013;8(10):e76590.
59. Heuer DK, Anderson DR, Feuer WJ, Gressel MG. The influence of decreased retinal illumination on automated perimetric threshold measurements. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(6):643–650.
60. Mikelberg FS, Drance SM. The mode of progression of visual field defects in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1984;98(4):443–445.
61. Gramer E, Gerlach R, Krieglstein G, Leydhecker W. Zur Topographie früher glaukomatöser Gesichtsfeldausfälle bei der Computerperimetrie. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1982;180(06):515–523.
62. Bonomi L, Marraffa M, Marchini G, Canali N. Perimetric defects after a single acute angle-closure glaucoma attack. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1999;237(11):908–

914.

63. Lau L-I, Liu CJ, Chou JC-K, Hsu W-M, Liu J-H. Patterns of visual field defects in chronic angle-closure glaucoma with different disease severity. *Ophthalmology*. 2003;110(10):1890–1894.
64. Boden C, Sample PA, Boehm AG, Vasile C, Akinepalli R, Weinreb RN. The structure-function relationship in eyes with glaucomatous visual field loss that crosses the horizontal meridian. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2002;120(7):907–912.
65. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178–1181.
66. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1993;18(21):1864–1866.
67. Fujimoto JG, Pitris C, Boppart SA, Brezinski ME. Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. *Neoplasia*. Neoplasia Press; 2000;2(1–2):9–25.
68. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology. *Circulation*. 1996;93(6):1206–1213.
69. Batıoğlu F. Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler. *Türkiye Klin Ophthalmol - Spec Top. Türkiye Klinikleri*; 2010;3(1):1–11.
70. Doç Tarkan Mumcuoglu Y, Mumcuoglu T, Erdurman C, Hakan Durukan A. *Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler*. 2008.
71. Özçetin H. *Optik Koherens Tomografi*. Pozitif Matbaacılık, 2007. 2007.
72. Schuman JS. *Optical coherence tomography of ocular diseases*. SLACK Inc; 2013.
73. Nassif N, Cense B, Park B, et al. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Opt Express*. 2004;12(3):367–376.
74. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002;7(3):457.

75. Leitgeb R, Drexler W, Unterhuber A, et al. Ultrahigh resolution Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2004;12(10):2156–2165.
76. Ting DS, Cheung GC, Lim LS, Yeo IY. Comparison of swept source optical coherence tomography and spectral domain optical coherence tomography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2015;43(9):815–819.
77. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1889–1898.
78. Bayraktar Ş, Türker G. Erken Glokom ve Glokom Şüphesi Olgularında Optik Koherens Tomografi ile Elde Edilen Retina Sinir Lifi Kalınlığı Ölçümlerinin Tekrarlanabilirliği. 2000.
79. Hood DC. Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage: An approach based upon optical coherence tomography (OCT). *Prog Retin Eye Res*. NIH Public Access; 2017;57:46–75.
80. Chauhan BC, Danthurebandara VM, Sharpe GP, et al. Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Normal White Population. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1786–1794.
81. Wong JJ, Chen TC, Shen LQ, Pasquale LR. Macular Imaging for Glaucoma Using Spectral-domain Optical Coherence Tomography: A Review. *Semin Ophthalmol*. 2012;27(5–6):160–166.
82. Sung KR, Wollstein G, Kim NR, et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: Table 1. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(12):1452–1455.
83. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):838–843.
84. Kita Y, Kita R, Nitta A, Nishimura C, Tomita G. Glaucomatous eye macular ganglion cell complex thickness and its relation to temporal circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Jpn J Ophthalmol*. Springer Japan; 2011;55(3):228–234.
85. Tan O, Chopra V, Lu AT-H, et al. Detection of Macular Ganglion Cell Loss in

- Glaucoma by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2305–2314.e2.
86. Lisboa R, Paranhos A, Weinreb RN, Zangwill LM, Leite MT, Medeiros FA. Comparison of Different Spectral Domain OCT Scanning Protocols for Diagnosing Preperimetric Glaucoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2013;54(5):3417.
 87. Nouri-Mahdavi K, Nowroozizadeh S, Nassiri N, et al. Macular Ganglion Cell/Inner Plexiform Layer Measurements by Spectral Domain Optical Coherence Tomography for Detection of Early Glaucoma and Comparison to Retinal Nerve Fiber Layer Measurements. *Am J Ophthalmol*. Elsevier; 2013;156(6):1297–1307.e2.
 88. Kotowski J, Folio LS, Wollstein G, et al. Glaucoma discrimination of segmented cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular scans. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(11):1420–1425.
 89. Mwanza J-C, Durbin MK, Budenz DL, et al. Glaucoma Diagnostic Accuracy of Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness: Comparison with Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Head. *Ophthalmology*. Elsevier; 2012;119(6):1151–1158.
 90. Begum VU, Addepalli UK, Yadav RK, et al. Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness of High Definition Optical Coherence Tomography in Perimetric and Preperimetric Glaucoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. The Association for Research in Vision and Ophthalmology; 2014;55(8):4768.
 91. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, Anderson DR. Linking structure and function in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(4):249–271.
 92. Kim KE, Park KH, Jeoung JW, Kim SH, Kim DM. Severity-dependent association between ganglion cell inner plexiform layer thickness and macular mean sensitivity in open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2014;92(8):e650–e656.
 93. Blumenthal EZ, Sapir-Pichhadze R. Misleading statistical calculations in far-advanced glaucomatous visual field loss. *Ophthalmology*. 2003;110(1):196–200.