

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**FARKLI GLOKOM TİPLERİNDE YAPISAL VE FONKSİYONEL
DEĞİŞİKLİKLERİN PROGRESYON TAHMİNİNDE
SUBJEKTİF VE OBJEKTİF TESTLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Furkan Şenyüz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**FARKLI GLOKOM TİPLERİNDE YAPISAL VE FONKSİYONEL
DEĞİŞİKLİKLERİN PROGRESYON TAHMİNİNDE
SUBJEKTİF VE OBJEKTİF TESTLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Furkan Şenyüz

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Tarkan Mumcuoğlu**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Farklı Glokom Tiplerinde Yapısal Ve Fonksiyonel Değişikliklerin Progresyon Tahmininde Subjektif ve Objektif Testlerle Değerlendirilmesi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Tarkan Mumcuoğlu

Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. Öğretim Üyesi

Üye:

Prof. Dr. Fatih Mehmet MUTLU

Gülhane Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. Öğretim Üyesi

Üye:

Doç. Dr. Murat Sinan Sarıcaoğlu

Numune SUAM Göz Hastalıkları AD. Öğretim Üyesi

ONAY: Dr. Furkan ŞENYÜZ’ün 22.06.2018 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Muzaffer KİRİŞ

Prof. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Gülhane Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Göz hekimi olmak için dört yıl boyunca sürdürdüğüm eğitim dönemleri boyunca bana her konuda yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden sonsuz yararlandığım başta tez danışmanım Doç. Dr. Tarkan MUMCUOĞLU olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Fatih Mehmet MUTLU'ya, Prof. Dr. Ali Hakan DURUKAN'a, Prof. Dr. Yusuf UYSAL'a, Doç. Dr. Fazıl Cüneyt ERDURMAN'a, Doç. Dr. Gökhan ÖZGE'ye, Doç. Dr. Murat KÜÇÜKEVCİLİOĞLU'na ve Doç. Dr. Gökçen GÖKÇE' ye sonsuz teşekkür ederim.

Yoğun eğitim süreci boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen uzman hekimlerimize ve dört yıl boyunca özveri ve uyum ile birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmasına katkılarından dolayı Uzm. Dr. Umut KARACA'ya ve varlıklarıyla destek olan ve iyi niyetlerini her zaman arkamda hissettiğim göz kliniği sağlık personeline çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim dönemleri boyunca iyi ve kötü anlarımda her zaman yanımda olan ve destekleyen sevgili eşim Ayşegül ŞENYÜZ'e, biricik oğlum Mustafa Hakan ŞENYÜZ' e ve aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Furkan Şenyüz

ÖZET

FARKLI GLOKOM TİPLERİNDE YAPISAL VE FONKSİYONEL DEĞİŞİKLİKLERİN PROGRESYON TAHMİNİNDE SUBJEKTİF VE OBJEKTİF TESTLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Glokomda progresyon; görme alanı kaybındaki süregelen artışa bağlı olarak ilerleyici görme fonksiyonu azalması, bunun yanında yapısal olarak optik sinir başı glokomatöz değişiklikleri ve retina sinir lifi tabakasında ilerleyici kayıp olarak tanımlanabilir. Biz bu çalışmada glokom olgularında ilk başvuru anındaki yapısal değişiklikleri progresyon tahmini açısından değerlendirmek istedik.

Çalışmada 2005-2013 yılları arasında glokom tanısı almış olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Almış oldukları tanılardan primer ve sekonder glokom grupları oluşturuldu. Hodapp-Parrish-Anderson (HPA) sınıflamasına göre erken evre glokom olguları çalışmaya dahil edildi. Guided Progression Analysis (GPA) programı ile primer ve sekonder glokom olguları içerisinde progresyon gösteren grup ve göstermeyen grup şeklinde iki grup oluşturuldu. Gruplar içerisinde ilk vizitteki Optik Kohorens Tomografi (OKT) ve konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi (Hidelberg Retina Tomografi, HRT) sonuçları progresyon tahmini açısından incelendi.

Çalışmaya primer glokom tanısı olan 307 hastanın 523 gözü ile sekonder glokom tanısı olan 177 hastanın 297 gözü olmak üzere toplamda 484 hastanın 820 gözü dahil edilmiştir. Beş yıllık takipte Primer glokom grubunda 437 (%83.6) olgu nonprogresif grubu, 86 (%16.4) olgu progresif grubu; sekonder glokom grubunda ise 243 (%81.8) olgu nonprogresif grubu, 54 (%18.2) olgu ise progresif grubu oluşturmuştur.

Retina sinir lifi kalınlığı (RSLK) değerlendirildiğinde primer glokom olgularında progresyon tahmini yapma açısından progresif ve nonprogresif grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Sekonder glokom grubunda ise progresyon tahmini yapma açısından süperior, inferior, nazal ve temporal kadrarlarda progresyon tahmini açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Progresyon tahmininde temporal kadranda testin duyarlılığı %50 özgüllüğü ise %35.8 bulunmuştur. Nazal kadranda duyarlılığı %37, özgüllüğü %34.6 bulunmuştur. Süperior kadranda duyarlılığı %50, özgüllüğü %20 bulunmuştur. Inferior kadranda ise duyarlılık %52, özgüllük ise %17.3 bulunmuştur.

HRT tetkikinde ise progresyon tahmini yapmada hem primer glokom grubunda hem de sekonder glokom grubunda bazı parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Primer glokom grubu progresif ve nonprogresif grupta progresyon tahmini yapmada Çukurluk Hacmi (ÇH), Ortalama Çukurluk Derinliği (OÇD), Maksimum Çukurluk Derinliği (MÇD) parametreleri anlamlı bulunmuştur. ÇH parametresinde duyarlılık %69, özgüllük %49 bulunmuştur. OÇD parametresinin duyarlılığı %60, özgüllüğü ise %49 bulunmuştur. MÇD' nin ise duyarlılığı %63, özgüllüğü %50 bulunmuştur. Sekonder glokom grubunda Çukurluk Alanı (ÇA), Rim Alanı (RA), Çukurluk Hacmi (ÇH), Rim Hacmi (RH), Çukurluk/Disk Alanı Oranı (ÇDAO), Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı (ORSLTK) ve Retina Sinir Lifi Tabakası Çapraz Kesit Alanı (RSLTÇKA) parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Progresyon tahmininde istatistiksel olarak anlamlı olan ve ilk üç sırada yer alan parametrelerin duyarlılık ve özgüllüğü araştırılmıştır. ÇA parametresinin duyarlılığı %51.9 ve özgüllüğü %76 dır. ÇDAO'nun duyarlılığı %51,9 ve özgüllüğü %74 tür. RH'nin duyarlılığı ise %53.7 ve özgüllüğü %30.5 bulunmuştur.

Sonuç olarak primer glokom olgularında HRT, sekonder glokom olgularında ise hem OKT hem de HRT testindeki bazı parametreler ilk vizitten itibaren progresyon tahmini açısından fikir verebilir. Böylece progresyon riski daha fazla olan olgularda hedef göz içi basınç belirlenmesi ve bu hedefe ulaşma zamanı yeniden değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Primer glokom, Sekonder glokom, Progresyon tahmini, OKT, HRT

Yazar Adı: Dr. Furkan Şenyüz

Tez danışmanı: Doç. Dr. Tarkan MUMCUOĞLU

ABSTRACT

EVALUATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN DIFFERENT GLAUCOMA TYPES WITH SUBJECTIVE AND OBJECTIVE TESTS IN PREDICTING PROGRESSION

Progression in glaucoma; decreased progressive visual function due to persistent loss of visual field loss, as well as structurally optic nerve head glaucomatous changes and progressive loss of retinal nerve fiber layer. In this study, we wanted to evaluate the structural changes in glaucoma cases at the time of first application in the prediction of progression.

The files of cases of glaucoma diagnosed between 2005 and 2013 were studied retrospectively. Primary and secondary glaucoma groups were formed from the diagnoses they had received. Early grade glaucoma cases were included in the study according to the Hodapp-Parrish-Anderson (HPA) classification. With the Guided Progression Analysis (GPA) program, two groups of progressive and non-progressive groups in primary and secondary glaucoma cases were formed. Optic Coherence Tomography (OCT) and confocal scanner laser ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomography, HRT) results at the first visit in groups were evaluated in terms of predicting progression.

820 eyes of 484 patients in total, including 523 eyes of 307 patients with primary glaucoma and 297 eyes of 177 patients with secondary glaucoma, were included in the study. In the 5-year follow-up, 437 (83.6%) cases nonprogressive group and 86 (16.4%) cases progressive group in primary glaucoma group; 243 (81.8%) cases were in the nonprogressive group and 54 (18.2%) cases were in the progressive group in the secondary glaucoma group.

When the retinal nerve fiber layer (RNFL) was assessed, there was no statistically significant difference between progressive and nonprogressive groups in terms of progression prediction in primary glaucoma cases ($p>0.05$). A significant difference was found in the prediction of progression in the superficial, inferior, nasal and temporal quadrants in terms of progression prediction in the secondary glaucoma group ($p<0.05$). In the prediction of progression, the sensitivity of the test in the temporal quadrant was 50% and the specificity in the temporal quadrant was

35.8%. Nasal quadrant sensitivity was 37% and specificity was 34.6%. Superior quadrant sensitivity is 50% and specificity is 20%. Sensitivity was found to be 52% and specificity was found to be 17.3% in the inferior quadrant.

Statistically significant difference was found in some parameters in primary glaucoma group and secondary glaucoma group in HRT examination ($p < 0.05$). The values of Cup Volume (CV), Mean Cup Depth (MCD), Maximum Cup Depth (MACD) parameters were significant in predicting progression in the progressive and nonprogressive group of primary glaucoma. In the CV parameter, sensitivity was 69% and specificity was 49%. The sensitivity and specificity of the MCD parameters were 60% and 49%, respectively. MACD had a sensitivity of 63% and specificity of 50%. The value of Cup Area (CA), Rim Area (RA), Cup Volume (CV), Rim Volume (RV), Cup/Disc Area Ratio (CDAR), Mean Retina Nerve Fiber Layer Thickness (MRNFLT), Retina Nerve Fiber Layer Cross Sectional Area (RNFLCSA) parameters were significant in predicting progression in group of secondary glaucoma ($p < 0.05$). Sensitivity and specificity of the parameters which are statistically significant in the prediction of progression and in the first three ranks were investigated. The CA parameter has a sensitivity of 51.9% and a specificity of 76%. The sensitivity of CDAR is 51.9% and the specificity is 74%. Sensitivity of RV was 53.7% and specificity was 30.5%.

As a result, HRT in primary glaucoma cases and some parameters in both OCT and HRT test in cases of secondary glaucoma can give an idea about the prediction of progression from the first visit. Thus, in cases with a higher risk of progression, the target intraocular pressure can be determined and the time to achieve this goal can be reassessed.

Keyword: Primary glaucoma, Secondary glaucoma, Prediction of Progression, OCT, HRT

Author: Furkan ŞENYÜZ, MD

Consultant: Tarkan MUMCUOĞLU, MD, Assoc. Prof.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GLOKOMUN TANIMI.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	5
2.4. HUMÖR AKÖZ DIŞA AKIM MORFOLOJİSİ.....	5
2.5. NORMAL OPTİK DİSK ve VASKÜLER YAPISI	7
2.5.1. Yüzeyel Sinir Lifi Tabakası	8
2.5.2. Prelaminer Bölüm	9
2.5.3. Laminer Bölüm (Lamina Kribroza).....	9
2.5.4. Retrolaminer Bölüm	10
2.5.5. Optik Sinirin Beslenmesi	11
2.6. GLOKOMATÖZ OPTİK SİNİR BAŞI HASARI.....	11
2.6.1. Spesifik Optik Sinir Başı Değişiklikleri	12
2.6.1.1. Fokal İskemik Disk	12
2.6.1.2. Glokomatöz Miyopik Disk.....	12
2.6.1.3. Soluk Disk.....	13
2.6.1.4. Konsantrik Genişleyen Disk	13
2.6.2. Spesifik Olmayan Glokomatöz Optik Disk Değişiklikleri	13
2.7. GLOKOMATÖZ OPTİK DİSK DEĞİŞİKLİKLERİ PATOGENEZİ	14
2.7.1. Nöral Doku Kaybı.....	15
2.7.2. Glial Hücre Aktivasyonu	16

2.7.3. Dokuların Yeniden Şekillenmesi	16
2.7.4. Kan Akım Değişiklikleri.....	17
2.8. GLOKOM SINIFLAMASI	17
2.8.1. Konjetinal Glokom	18
2.8.2. Primer Açık Açılı Glokom.....	18
2.8.3. Sekonder Glokomlar	18
2.8.4. Primer Açık Kapanması.....	19
2.8.5. Sekonder Açık Kapanması.....	19
2.9. GLOKOMDA TANI YÖNTEMLERİ	20
2.9.1. Görme Alanı	20
2.9.1.1. Terminoloji.....	21
2.9.1.2. Manuel Kinetik Perimetri.....	23
2.9.1.3. Statik Perimetri	23
2.9.1.3.1. Humprey Otomatik Statik Perimetri.....	23
2.9.2. Optik Kohorens Tomografi (OKT).....	29
2.9.2.1. Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümü.....	30
2.9.2.2. Optik Sinir Başı Analizi	32
2.9.2.3. Maküla Analizi.....	32
2.9.3. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi (Heidelberg Retinal Tomografi)	33
2.9.3.1. Stereometrik Parametreler.....	36
2.9.3.2. Moorfields Regresyon Analizi (MRA) Verileri.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR.....	44
4.1. PRİMER GLOKOM ve SEKONDER GLOKOM OLGULARINDA PROGRESYON TAHMİNİNDE RSLT DEĞERLENDİRİLMESİ.....	46
4.2. PRİMER GLOKOM ve SEKONDER GLOKOM OLGULARINDA PROGRESYON TAHMİNİNDE HRT DEĞERLENDİRMESİ	49
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ.....	62
KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

AAG	: Açık açılı glokom
ABS	: Apostilbs
AD	: Anabilim Dalı
AKG	: Açı kapanması glokomu
CPSD	: Corrected Pattern Standard Deviation
Ç/D	: Çukurluk disk oranı
ÇA	: Çukurluk Alanı
ÇDAO	: Çukurluk/Disk Alanı Oranı
ÇH	: Çukurluk Hacmi
DA	: Disk Alanı
DB	: Desibel
GA	: Görme Alanı
GHT	: Glokom Hemifield Test
GİB	: Göz İçi Basıncı
GPA	: Guided Progression Analysis
HIF-1α	: Hipoksi-indükleyici faktör 1 alfa
HPA	: Hodapp-Parrish-Anderson
HRT	: Hidelberg Retina Tomografi
MÇD	: Maksimum Çukurluk Derinliği
MD	: Mean Deviation
MRA	: Moorfields Regresyon Analizi
NBG	: Normal Basıncılı Glokom
NO	: Nitrik oksit
OÇD	: Ortalama Çukurluk Derinliği
OKT	: Optik Kohorens Tomografi
ORSLTK	: Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı
OSB	: Optik sinir başı
PAAG	: Primer açık açılı glokom
PAKG	: Primer Açı Kapanması Glokomu
PSD	: Pattern Standard Deviation

RA	: Rim Alanı
RH	: Rim Hacmi
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
RSLTÇKA	: Retina Sinir Lifi Tabakası Çapraz Kesit Alanı
SAP	: Standart akromatik perimetri
SITA	: Swedish Interactive Thresholding Algorithm
SOP	: Standart otomatik perimetri
TNF- α	: Doku nekrozis faktör alfa
VFI	: Visual field exam



TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa No:</u>
3.1: HPA sınıflaması.....	40
4.1: Olguların demografik özellikleri	45
4.2: Gruplar arasında 5 yıllık takipte progresyon gösteren ve göstermeyen olgu sayıları ve yüzdesi	45
4.3: Primer Glokom olgularında ortalama ve medyan RSLT değerlerinin normal RSLT değerleri ile ilişkisi	46
4.4: Sekonder glokom olgularında ortalama ve medyan RSLT değerlerinin normal RSLT değerleri ile ilişkisi	47
4.5: Primer Glokom olgularında HRT testinde anlamlı bulunan ($p<0.05$) değerlerin normal aralık ile ilişkisi.....	49
4.6: Sekonder Glokom olgularında HRT testinde anlamlı bulunan ($p<0.05$) değerlerin normal aralık ile ilişkisi.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa No:</u>
2.1:	Normal optik sinir başı 8
2.2:	Yüzeysel sinir lifi tabakası dağılımı 9
2.3:	Lamina Kriboza Elektron Mikroskobu Görünümü 10
2.4:	Optik Sinir Başı Bölümleri 10
2.5:	Alt temporalde fokal çentiklenme (siyah ok işareti) 12
2.6:	Alt temporalde çentiklenme (ok işareti) ve peripapiller atrofi (yıldız) ile birlikte glokomatöz miyopik disk. 13
2.7:	Alfa zonu (beyaz ok), beta zonu (siyah ok) 14
2.8:	Traquair adası ve görme alanı 21
2.9:	4dB-2dB merdiven yöntemi ile eşik değeri belirlenmesi 24
2.10:	Humphrey Görme Alanı Test Çıktısı 27
2.11:	GPA test çıktısı..... 29
2.12:	Spektralis OKT ile peripapiller retina sinir lifi tabakası ölçüm çıktısı 31
2.13:	HRT II Test Çıktısı..... 35
2.14:	Renk Kodlu Harita 38
2.15:	Moorfields Regresyon Analizi Sınıflandırması..... 39
4.1:	Gruplarda yaş dağılımı ve olgu sayıları. 44
4.2:	Sekonder glokom olguları progresif ve nonprogresif grupta ilk başvuru OKT testinde kadranlardaki RSLT'si ince olgu sayı ve yüzdesi..... 46
4.3:	Sekonder glokom progresif olgularda OKT testinde anlamlı parametrelerin ROC testine göre progresyon tahmini duyarlılık ve özgüllük grafiği. 47
4.4:	Primer glokom olguları progresif ve nonprogresif grupta HRT testinde ÇH, OÇD ve MÇD değerleri yüksek olgu sayısı ve yüzdesi. 50
4.5:	Primer Glokom Progresif olgularda anlamlı testlerin ROC testine göre progresyon tahmini duyarlılık ve özgüllük grafiği..... 51
4.6:	Sekonder glokom olguları progresif ve nonprogresif grupta HRT testinde ÇA, RA, ÇH, RV, ÇDAO, ORSLTK ve RSLTÇKA değerleri yüksek ve/veya düşük olgu yüzdesi. 53
4.7:	Sekonder glokom progresif olgularda duyarlılık oranı en yüksek 3 testin ROC eğrisine göre progresyon tahmininde duyarlılık ve özgüllük grafiği. 55

1. GİRİŞ

Glokom katarakttan sonra dünyadaki en sık körlük sebebidir. Katarakttan farkı ise geri dönüşümsüz körlüğe neden olmasıdır. Bu bağlamda geri dönüşümsüz körlüğe neden olan hastalıklar arasında ilk sırada yer almaktadır. 1996 yılında yapılan bir çalışmada dünya genelinde glokom prevalansı 72 milyon olarak belirtilmiştir (1, 2). Bu sayının 2020’li yıllarda 80 milyonu geçeceği ifade edilmektedir. Dolayısıyla glokom bir halk sağlığı sorunudur.

Glokom hastalarında görme kaybının nedeni optik siniri oluşturan gangliyon hücre aksonlarının kaybına bağlı optik sinir başı değişiklikleridir. Bu kayba neden olan en önemli faktör göz içi basınç (GİB) yüksekliğidir. Fakat bir grup hastada göz içi basınç yüksekliği olmamasına rağmen de glokomatöz görme alanı kaybı ve glokomatöz optik sinir başı değişikliği ve retina sinir lifi tabakası kaybı meydana gelebilmektedir. Günümüz poliklinik şartları göz önüne alındığında glokom muayenesinde birçok olguda sadece GİB ölçümü değerlendirilmektedir. Bu yaklaşımla birçok olguda tanının ve progresyonun atlanması muhtemel olacaktır. Bu bağlamda glokom erken tanı ve takibinde GİB değerlendirmesinin yanında bilgisayarlı görme alanı değerlendirmesi noninvaziv, pratik ve tekrarlanabilir olması nedeniyle altın standart testtir ve günümüze kadar önemi artarak devam etmiştir. Fakat teknolojideki çok hızlı gelişmelere paralel olarak görüntüleme sistemlerinde meydana gelen gelişmeler glokom tanı ve takibine yeni bir boyut getirmiştir. Çünkü bu yeni testler objektif testlerdir ve hasta uyumundan görme alanı testinde olduğu kadar etkilenmezler. Bu sebeple artık günümüzde optik sinir başını ve retina sinir lifi tabakasını görüntüleyen testlerde klinik pratiğinde çok sık kullanılmaktadır.

Glokom tanı ve takibinde fonksiyonel değişiklikler, yapısal değişiklikler ve GİB regülasyonu birlikte ele alınmalıdır. Bilgisayarlı görme alanı testi görme yetisi değerlendirilmesinde kullanılan fonksiyonel bir testtir. Görme yetisini değerlendirme açısından glokom olgularında kullanılabilen tek testtir ve çok önemlidir. Ancak bu test subjektif bir testtir. Hastanın teste olan uyumundan etkilenmektedir. Bu gibi nedenlerle glokom tanı ve takibinde hasta uyumundan etkilenmeyen, objektif ve üç boyutlu görüntü sağlayabilen yapısal testlerden de yararlanılmaktadır. Bu bağlamda Optik Kohorens Tomografi (OKT) ve konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi

(Hidelberg Retina Tomografi, HRT) optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakası hakkında çok önemli bilgiler verebilen yapısal testlerdir.

Tanı sonrasında; olguların evrelenmesi takip ve tedavi açısından çok önemlidir. Çeşitli evreleme metotları mevcuttur. Hodapp-Parrish-Anderson (HPA) evreleme sistemi de bilinen en klasik evreleme yöntemidir. Bu sınıflamada bilgisayarlı görme alanı testi kullanılır ve çeşitli parametrelerden faydalanılarak glokom hastaları 5 evrede değerlendirilebilir. Aynı şekilde progresyon analizi de bilgisayarlı görme alanı testi için kullanılan Humphrey görme alanı cihazı 2’de ki mevcut olan Guided Progression Analysis (GPA) programı ile yapılabilir. Ayrıca progresyon analizinde OKT ve HRT testlerinden de faydalanılabilir. Ancak bu testlerin hepsi progresyon ortaya çıktıktan sonra yani belli bir takip süreci sonrasında bilgi vermektedir.

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim dalı Glokom biriminde glokom tanı, tedavi ve progresyon takibinde yapısal ve fonksiyonel testler rutin olarak kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda bu imkanlardan faydalandık.

Bu çalışmada 2005-2013 yılları arasındaki S.B. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom biriminde takip edilen 484 hasta dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. 820 göz çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların dosya kayıtlarındaki bilgisayarlı görme alanı testi, OKT ve HRT test kayıtları incelenmiştir. Dosyalardaki tanılardan glokom tipleri ve HPA sınıflamasına göre de olgular evrelendirilmiştir. Evre-1 ve evre-2 olgular çalışmaya başlangıç glokom grubu ismiyle dâhil edilmiştir. Başlangıç glokom grubundan da primer ve sekonder glokom grupları oluşturulmuştur ve bu gruplarda GPA programı ile başvuru sonrası beşinci yıldaki durumuna göre progresyon gösteren ve progresyon göstermeyen şeklinde ikiye ayrıldı. Primer glokom ve sekonder glokom şeklinde gruplandırılan başlangıç evre glokom olgularında progresyon gösteren ve progresyon göstermeyenlerde ilk başvuru anındaki OKT ve HRT test sonuçlarının progresyon tahmini açısından etkinliklerini incelemek amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLOKOMUN TANIMI

Yaşadığımız coğrafyada karasu hastalığı olarak bilinen glokom eski Yunancada yeşilimsi-mavi anlamına gelen “glaukos” kelimesinden köken almaktadır. Latince göz bebeğinin matlaşmasına neden olan bir göz hastalığı anlamında kullanılan glokom terimini Hipokrat yaşlı insanlarda görülen pupillanın mavimsi bir renk aldığı hastalık olarak tanımlamıştır. Göz tansiyon yüksekliği dijital muayenede baskı uygulamaya karşı glob rezistansı olarak İngiliz oftalmolojist Bannister tarafından ilk olarak 1626 yılında tanımlanmıştır. 1800’lü yılların başında ise McKenzie glokom tanımını göz küresinin sertliği olarak tanımlamıştır. 1851 yılında Herman von Helmholtz tarafından oftalmoskopun icadı ile optik sinir başı (OSB) gözlenmeye başlanmıştır. Bu gelişme sonrasında von Graefe, Weber ve Müller yüksek göz içi basıncı (GİB) ile OSB ekskavasyonunun ilintili olduğunu ifade etmişlerdir. Bu tespit sonrasında von Graefe GİB yüksekliğinin glokomda esas rolü oynadığını ifade etmiştir. Fakat 1858 yılında Jaeger glokomatöz optik nöropatide GİB yüksekliği dışında başka faktörlerinde olabileceğini ifade etmiştir. Birçok araştırmacı tarafından uzunca yıllar savunulan glokomatöz optik nöropatide mekanik ve vasküler teorileri kavramı ise ilk olarak 1885 yılında Smith tarafından belirtilmiştir (3).

Modern oftalmoloji biliminde ise glokom; gangliyon hücre kaybına bağlı retina sinir lifi tabakasında incelmeye yol açan, karakteristik optik sinir başı dejenerasyonu ile birlikte kendine özgü periferik görme alanı kaybına ve ilerleyen süreçte de santral görme kaybına neden olan kronik optik nöropati olarak tanımlanmıştır. GİB regülasyonu değiştirilebilir risk faktörleri içerisinde en önemlisidir (4). Buna rağmen normal tansiyonlu gözlerde de glokomatöz optik sinir başı değişikliklerinin görülmesiyle glokomun birçok komponentinin olduğu fikrine varılmıştır.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Glokom, dünya genelinde körlüğe neden olan en sık ikinci hastalıktır. 2000'li yılların başlarında dünya genelinde yaklaşık 66,8 milyon glokom hastası olduğu ve bunlardan da 6,7 milyon insanın çift taraflı körlük yaşadığı ifade edilmiştir. Aynı çalışmada gelişmiş ülkelerde tüm glokom hastalarına %50 oranında tanı konabilirken gelişmekte olan ülkelerde bu oranın çok daha az olduğu ifade edilmektedir (1). Yapılan bir çalışmada 40-80 yaş grubunda glokom prevalansının dünya genelinde %3,5 olduğu belirtilmiştir (5). Tüm glokom hastalarının yaklaşık %53'ü primer açık açılı glokom (PAAG), %36'sı primer açı kapanması glokomu ve %11'i ise sekonder glokomdur (6).

1996-2006 yıllarını kapsayan bir prevalans çalışmasında ise; dünya genelindeki tüm glokom vakalarının dörtte üçünün PAAG olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada kadınlar açık açılı glokomda (AAG) %55 oranında, açı kapanması glokomunda (AKG) %70 oranında ve tüm glokom çeşitlerinde de %59 oranında olmak üzere erkeklerden daha fazla etkilenmektedirler. Tüm glokom hastalarında en büyük grubu %47 oranında Asyalılar oluşturmaktadır ve bunların da %87'si AKG'dir. PAAG prevalansı; Avrupalılar, Amerikalılar ve Avustralyalılarda benzerdir. Afrikalılar ve Amerikalılarda PAAG prevalansı Asyalılar ve Avrupalılardan fazladır. Artan yaşlanan nüfus oranına bağlı olarak 2020 yılında glokom prevalansının yaklaşık 80 milyon olacağı tahmin edilmektedir (1, 7, 8). Bu kapsamda yapılan çalışmaların ortak sonucu primer açık açılı glokom prevalansının yaş artışı ile birlikte hızla arttığıdır (9).

2006 yılında yapılan bir çalışmada da glokom körlük prevalansı tahmin edilmeye çalışılmış ve 2010 yılında 4.5 milyon insanın açık açılı glokoma bağlı olarak, 3.9 milyon insanın da açı kapanması glokomuna bağlı olarak görme yetisi kaybı yaşayacağı tahmin edilmiştir. Bu rakamların 2020 yılında 5.9 ve 5.3 milyon kişiye yükseleceği tahmin edilmektedir (7, 8).

İnsidans çalışmaları prevalans çalışmalarına göre çok daha azdır. Rotterdam çalışmasına göre 6.5 yıllık takipteki popülasyonda muhtemel AAG insidansı %1,2 iken tanımlanmış AAG oranı %0,6 olarak bulunmuştur (10). Bir başka çalışmada tanımlanmış AAG insidansı %0.5 iken muhtemel AAG insidansı %1.1

bulunmuştur. Aynı çalışmada insidans artışındaki en önemli risk faktörünün yaş artışı olduğu ifade edilmiş ve 80 yaş üzerinde tanımlanmış AAG insidansının %4.1 olduğu ifade edilmiştir (11).

Ülkemizin bir bölgesini kapsayan bir prevalans çalışmasında PAAG prevalansı %2 olarak bulunmuştur (12). Yine ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada sonuçların alınan ortalamasına göre görülen glokom vakalarının %46,61'ini PAAG, %15,6'sını psödoeksfolyatif glokom, %10,14'ünü normotansif glokom, %6,26'sını oküler hipertansiyon, %6,06'sını primer açı kapanması glokomu, %2,83'ünü neovasküler glokom, %2,47'sini oküler inflamasyona eşlik eden glokom, %3,61'ini afakik ve psödoafakik glokom, %1,48'ini lense bağlı glokom, %1,36'sını travmatik glokom, %0,91'ini pigmenter glokom, %0,92'sini primer konjenital glokom oluşturmaktadır (6).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Açık açılı glokom gelişiminde birçok risk faktörü belirlenmiştir. Bunlardan kesin olarak kanıtlanan risk faktörleri; göz içi basınç yüksekliği, yaşlanma, artmış optik çukurluk disk oranı, ince santral kornea kalınlığı, bazı irksal özellikler (siyahi Amerikalılar) ve birinci derece akrabalarında glokom varlığıdır.

Açı kapanması glokomu gelişiminde risk faktörleri; artmış yaş, kadın cinsiyet, Asya popülasyonu, hipermetropi ve pupil dilatasyonu yapan farmakolojik ajanlar belirtilmiştir.

Bunlara ek olarak hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklar ve göz travmaları da glokom riskini artırmaktadır (3, 7, 12).

Bunlar içerisinde en önemli risk faktörü artmış göz içi basıncıdır. Örneğin 23 mmHg seviyesinde glokom oluşma olasılığı %10 iken, 27 mmHg seviyesinde glokom olasılığı %50'dir (13).

2.4. HUMÖR AKÖZ DIŞA AKIM MORFOLOJİSİ

Humör aköz siliyer cisimdeki pigmentsiz epitel hücrelerinden arka kamaraya salındıktan sonra pupil aralığından geçerek ön kamaraya ulaşır ve buradan da sırasıyla trabeküler ağ, schlemm kanalı, intraskleral ve ekstraskleral

venlerle gözü terk eder(14). Trabeküler ağ üçgen benzeri bir doku olup tabanı ön kamara açısını çevreleyen, apeksi ise desme membranı bitiş yerine (Swalbe çizgisi) uzanan; uveal, korneaskleral ve jukstakanaliküler bölümlerden oluşan dokudur (15). En içten en dışa doğru veya ön kamara komşuluğundan dışa doğru dokular uveal, korneaskleral ve jukstakanaliküler olmak üzere sıralanır. Uveal ve korneaskleral dokular tek katlı trabeküler hücreler ve bazal laminadan meydana gelirken, jukstakanaliküler bölge ince endotel hücreleri ve devamlılık göstermeyen bazal laminadan meydana gelmektedir. Schlemm kanalı ise tüp benzeri bir yapı olup iç kısmını vakuollü endotel hücreleri dış kısmını ise devamlılık göstermeyen bazal lamina meydana getirmektedir. Endotel hücreleri ve dev vakuollerin humör aköz dışa akım regülasyonunda çok önemli rolleri vardır. Ayrıca dev vakuoller lümen içi endotel hücrelerinde gerilimi oluşturmaktadır (15). Vakuoller humör aköz dışa akım regülasyonunda sayılarını arttırabilidiği gibi santral bölgelerinde bulunan porlar aracılığı ile de transsellüler sıvı hareketine yön vermektedir (16). Bir diğer humör aköz dışa akım yolu uveaskleral yoldur. Bu yoldan toplam humör aközün %25'i drene edilirken GİB artışı ile birlikte %42 oranında dışa akım yapabilmektedir (17).

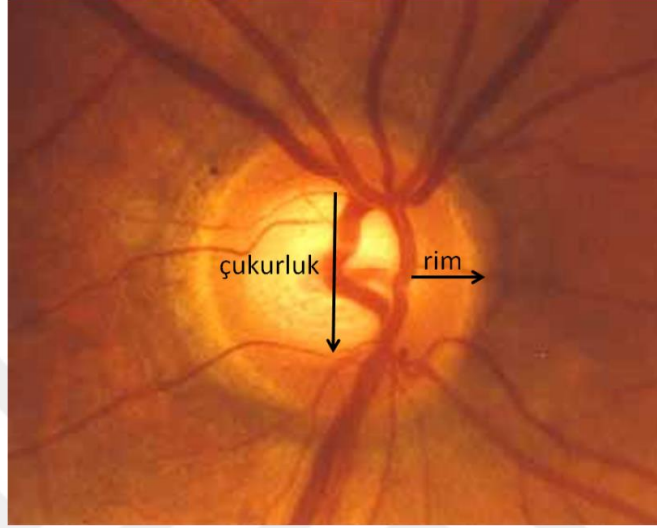
Aköz dışa akımda en önemli direnç noktalarını jukstakanaliküler bölüm ve schlemm kanalı iç duvarı oluşturur (18). Bunun yanında dev vakuol formasyonu, endotel arası sıkı bağlantılar da diğer aköz dışa akımda rol oynayan önemli faktörlerdir. Trabeküler ağ hücreleri birçok mekanizma ile aköz dışa akımını regüle etmektedir. Örneğin trabeküler ağ endotel hücreleri schlemm kanal bariyerlerini regüle eden ligand/vazoaktif sitokin salınımını aktive ederek schlemm kanal endotel hücresi permeabilitesini artırır (19). Bir diğer örnek; trabeküler hücreler fagositik olup hem endojen ve hem de egzogen materyalleri sindirebilmektedir. Böylece trabeküler arası boşlukta tıkanıklık yapabilecek materyalleri engellemiş olurlar. Fakat tüm faktörler içerisinde humör aköz dışa akımını sağlayan en önemli yol schlemm kanalı iç duvarında ki dev vakuoller üzerinden gerçekleşen yoldur (15).

2.5. NORMAL OPTİK DİSK ve VASKÜLER YAPISI

Optik disk (optik sinir başı, papilla) foveanın 15 derece nazalinde yer alan ve gangliyon hücre aksonlarının globtan çıkmadan önce birleştiği merkezdir (5). Yaklaşık 1.2 milyon gangliyon hücre aksonları retina yüzeyi boyunca arka kutba doğru ilerler ve birleşerek optik diski oluştururlar (Şekil 2.1). Bu birleşen aksonlar lamina kribroza denen skleral arka kısımdan sklerayı terk ederler. Normal optik disk, nöroretinal rim ve optik disk çukurluğu (çanak) olmak üzere iki anatomik yapıdan oluşur. Nöroretinal rim; optik sinir başı çukurluğu dış kenarı ile optik disk dış marjini arasında kalan pembe renkli alandır ve akson uzantılarını içerir (20). Nöroretinal rim şeklini optik diskin vertikal-oval uzanımı ve optik disk çukurluğunun horizontal-oval uzanımı belirler. Nöroretinal genişlik sıralaması en genişten inceye doğru inferior, süperior, nazal ve en ince alan temporaldir (21). Optik çukurluk; optik diskin tam ortasında bulunan beyaz renkli nöral doku içermeyen çöküntü alanıdır. Beyaz renk lamina kribrozanın açığa çıkmasından görülen glial dokudur. Vertikal ekseninde optik disk çukurluğunun optik disk boyutuna oranı (Ç/D) glokom tanısı ve takibinde çok önemlidir. Fakat bu oran 1/10 dan 8/10'a kadar normalin varyantı olabilir (21). Fakat normal bireylerin %96'sında Ç/D: 2/10-3/10 iken %2'sinde Ç/D: 7/10 ve daha büyüktür. Dolayısıyla bu oranın artması glokomatöz hasar olarak kabul edilmektedir.

Optik disk boyutları kişisel değişiklikler gösterebilir. Optik disk alanı beyaz ırkta 0.8 mm² ile 6 mm² gibi geniş bir aralıktadır. Genellikle 10 yaşından sonra yaşla değişiklik göstermez. Optik disk, şekil olarak vertikal ekseninde horizontal eksenden yaklaşık %7-%10 daha büyüktür. Vertikal çapı ortalama 1.85-1.9 mm ve horizontal çapı 1.70-1.80 mm boyutlarındadır. Optik çukurluk alanı yaklaşık 0.72± 0.70 mm² olup horizontal uzunluğu 0.83± 0.58 mm ortalama vertikal uzunluğu 0.77± 0.55 mm'dir. Nöroretinal rim alanı 0.80-4.66 mm² arasında değişmekte olup optik disk büyüklüğü ile orantılı olarak değişmektedir (22). Optik disk şekli yaş, cinsiyet, etnisite gibi faktörlerden etkilenmeyip korneal astigmatizmadan etkilenmektedir. Bu durum yüksek dereceli astigmatizma için söz konusu olup optik diskin en uzun aksı korneal astigmatizma aksı ile aynı derecededir (21). Optik disk büyüklüğü refraksiyondan da etkilenmektedir. Yüksek miyoplarda (>-5

diyoptri) daha büyükken yüksek hipermetroplarda (>+5 diyoptri) optik disk daha küçüktür (23, 24). Ortalama optik disk alanı ise 2.1-2.8 mm² olup ırksal farklılıklar, yaş ve cinsiyet gibi faktörlere göre normalin varyantı olarak büyük sapmalar gösterebilir (21).



Şekil 2.1: Normal optik sinir başı

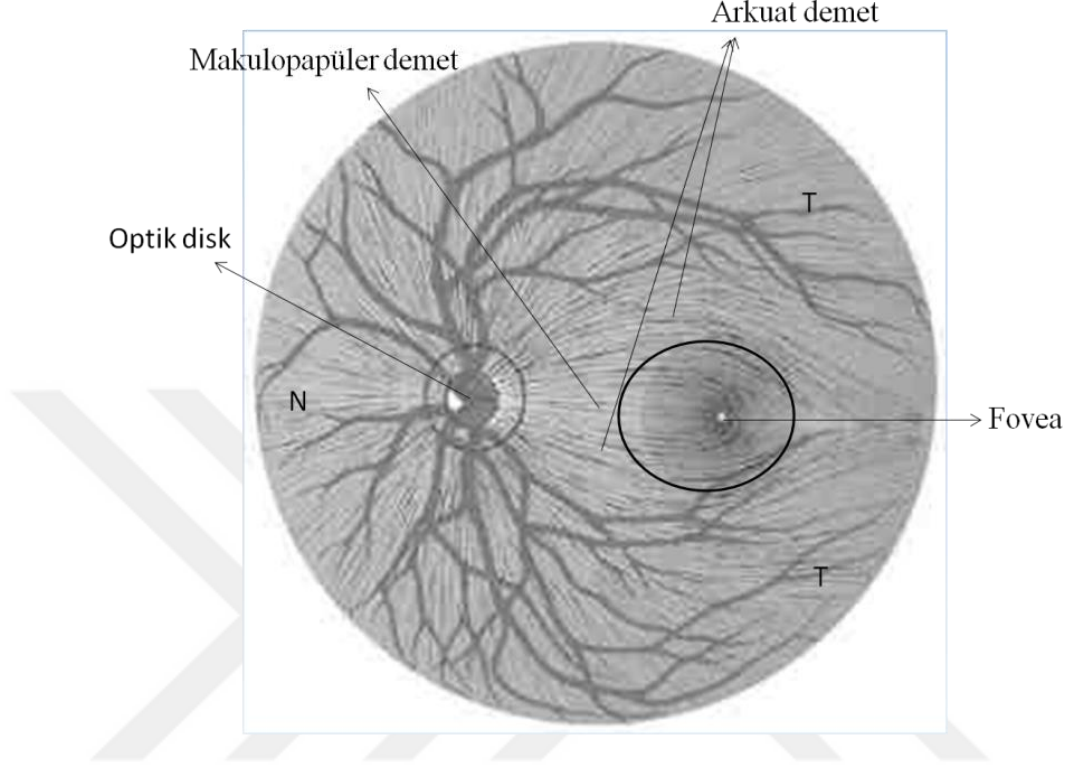
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi Arşivinden

Optik sinir yaklaşık 3.5-5.5 cm. uzunluğunda olup anatomik açıdan dört bölümde incelenir. Bunlar: intraoküler (1 mm), intraorbital (3 cm), intrakanaliküler (5-6 mm) ve intrakranyal (1 cm) bölümleridir (25). İntraoküler bölüm yani optik disk de ön-arka ekseninde dört kısımda incelenmektedir. Bu dört bölüm de gangliyon hücre aksonları, vasküler yapılar ve glial destekleyici dokulardan oluşmaktadır (26). Bunlar:

2.5.1. Yüzeysel Sinir Lifi Tabakası

Yüzeysel sinir lifi tabakasından oluşan bu bölüm ön sınırını oluşturmaktadır ve vitreus ile temas eden bölümdür. Yüzeysel sinir lifi tabakasının periferik sınırı skleral halkanın ön sınırı tarafından tanımlanabilir. Posterior sınırı ise akson demetlerinin retina düzleminde 90° dönüşünü tamamladığı ve koroid seviyesine ulaştığı noktadır (26). Sinir lifleri retina belli bir kompozisyon içerisinde dağılmışlardır. Makuladan gelen lifler optik sinire düz olarak girerler ve makulopapüler demet olarak adlandırılırlar. Temporal retinadan gelen lifler makulopapüler demetin üstünden ve

altından ark şeklinde uzanım göstererek optik diske ulaşırlar. Nazal retinadan gelen lifler ise yelpaze şeklinde direkt optik sinire ulaşır (Şekil 2.2) (27, 28).



Şekil 2.2: Yüzeysel sinir lifi tabakası dağılımı

N: nazal, T: temporal (27).

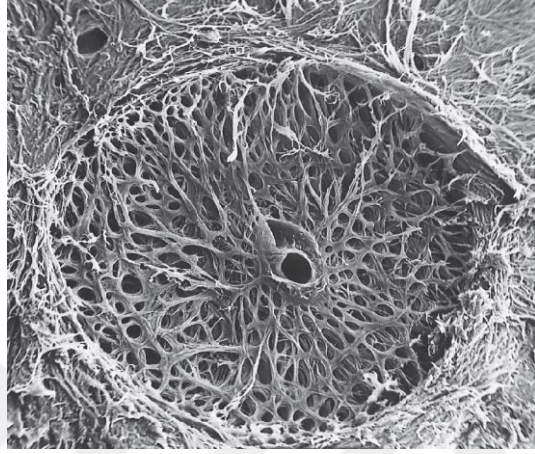
2.5.2. Prelaminer Bölüm

Oftalmoskopik muayene ile görülebilen histolojik olarak retina ve koroide kadar longitudinal eksende paralel uzanan optik sinir başı bölümüne verilen addır. Merkezinde fizyolojik optik disk çukurluğu bulunur. Miyelinsiz optik sinir lifleri, astrositler, glial uzantılar ve vasküler yapıları içerir (25).

2.5.3. Laminer Bölüm (Lamina Kribroza)

Optik sinir başının skleradan kollojen uzantıları aldığı derin koroid ve sklera komşuluğundaki bölümüne verilen addır. Derin koroid komşuluğundaki bölüme anterior lamina kribroza, sklera komşuluğundaki bölümü de posterior lamina kribroza olarak adlandırılır (29). Astrositler, elastik lifler ve skleradan uzanım gösteren kollojen yapıda konnektif dokulardan oluşur. Ortalama 500-600 delikten

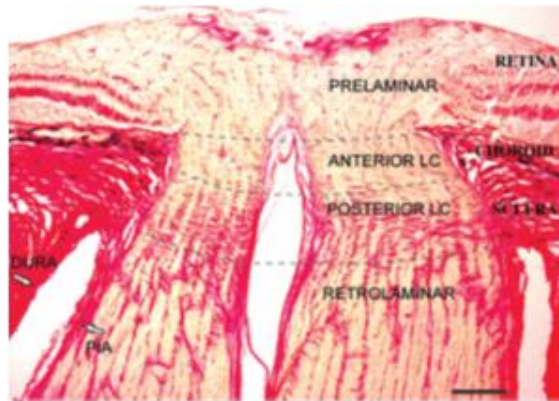
oluşan lamina kribrozada, süperior ve inferior bölgedeki delikler daha geniş ve matriks şeklinde aksonları destekleyen konnektif doku da daha incedir (Şekil 2.3). Bu bölgeden üst ve alt arkuat sinir lifleri geçmektedir. Glokomatöz hasarda ilk olarak arkuat liflerdeki oluşan hasarı açıklamada lamina kribrozadaki bu histolojik farklılığın rol oynadığı düşünülmektedir (30).



Şekil 2.3: Lamina Kriboza Elektron Mikroskobu Görünümü (31).

2.5.4. Retrolaminer Bölüm

Lamina kribroza ve orbita apeksi arasında kalan bölüme verilen isimdir. (Şekil 2.4). Bu bölgede gangliyon hücre aksonları miyelinlidir ve enine kesitinde sinir kalınlığı yaklaşık 3 mm'dir. Miyelinizasyonu sağlayan hücreler oligodentrositlerdir ve iletimin hızlı olmasını sağlarlar. Optik kanalı geçtikten sonra oftalmik arterin üzerinde, internal karotit arterinde üzerinde ve medialinde seyredir. Daha sonra optik sinir posterioara doğru uzanım göstererek optik kiyazmaya katılır (25).



Şekil 2.4: Optik Sinir Başı Bölümleri (29).

2.5.5. Optik Sinirin Beslenmesi

Optik sinirin vasküler anatomisi ve beslenmesi çok karmaşıktır. Fakat glokom patogenezi açıklamadaki önemi nedeniyle çok fazla araştırılmıştır. Histolojik çalışmalarda glokomatöz optik sinir hasarında nöral kayıp olduğu gibi kapillerler sayısında da azalma olduğu gösterilmiştir (32). Optik sinir intraoküler bölümü dört kaynaktan beslenmektedir. Bunlar: santral retinal arter ve dalları, skleral damarlar (Zinn Haller halkası), koroidal damarlar ve pial damarlardır. İlk üç kaynak oftalmik arter veya santral retinal arterden köken alırken, pial damarlar internal karotit arterden köken almaktadır. İnternal karotit arterin ilk dalı olan oftalmik arterden 2-4 adet kısa posterior siliyer arter ayrılır. Bu kısa posterior siliyer arter de 10-20 adet dalcıklara ayrılır ve optik sinir başı etrafındaki skleradan globa girerler. Çeşitli sayıda kısa posterior siliyer arter direkt veya indirekt yollarla posterior koroid ve optik sinir başını besleyen ana arterdir. İndirekt yol Zinn Haller halkasıdır. Bu vasküler yapı medial ve lateral kısa posterior siliyer arterler, internal karotit arterin diğer dallarından oluşan pial arterlerin lamina kribroza seviyesindeki anastomozu sonucu oluşur. Anterior optik sinir başı (prelaminer, laminer ve retrolaminer nöral dokular) çeşitli sayıda kısa posterior siliyer arter tarafından beslenirken retina sinir lifi tabakası santral retinal arter tarafından beslenir. Peripapiller koroidal anastomozlar da optik sinir başı beslenmesinde katkı sağlamaktadır. Santral retinal arterde optik sinire glob arkasında 8-12 mm geriden girer ve sinir merkezinde seyrederek. Glob arkası optik sinir santral retinal arterden gelen dalcıklar ve pial arterlerden beslenir. Venöz drenajı ise santral retinal ven aracılığı ile oftalmik vene olur (31, 32).

2.6. GLOKOMATÖZ OPTİK SİNİR BAŞI HASARI

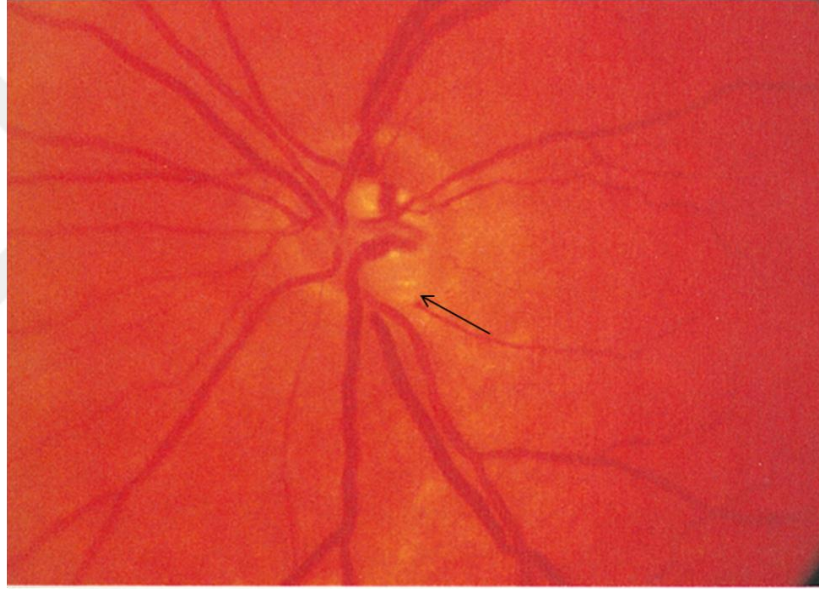
Glokom vakalarında optik sinir başında glokomatöz hasar meydana gelmektedir. Prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri optik sinir dejenerasyonu sonucu meydana gelen optik sinir hasarıdır. Tüm glokom çeşitlerinde glokomatöz optik nöropatide ortak bulgular optik sinir başında nöroretinal rim kaybı ve fizyolojik optik disk çukurluğunun genişlemesidir (5). Genel olarak optik disk başındaki atrofi paterni inferior ve süperior polde başlamakta olup retina ki süperior ve inferior arkuattaki aksonal uzantılardan oluşmaktadır (33). Glokomatöz optik sinir başı hasarı spesifik ve spesifik olmayan değişiklikler olarak ikiye ayrılmaktadır. Bunlar:

2.6.1. Spesifik Optik Sinir Başı Değişiklikleri

Dört adet glokoma spesifik optik sinir başı değişikliği tanımlanmıştır. Bunlar: Fokal iskemik disk, glokomatöz miyopik disk, sklerotik disk ve konsantrik genişleyen diskdir (20).

2.6.1.1. Fokal İskemik Disk

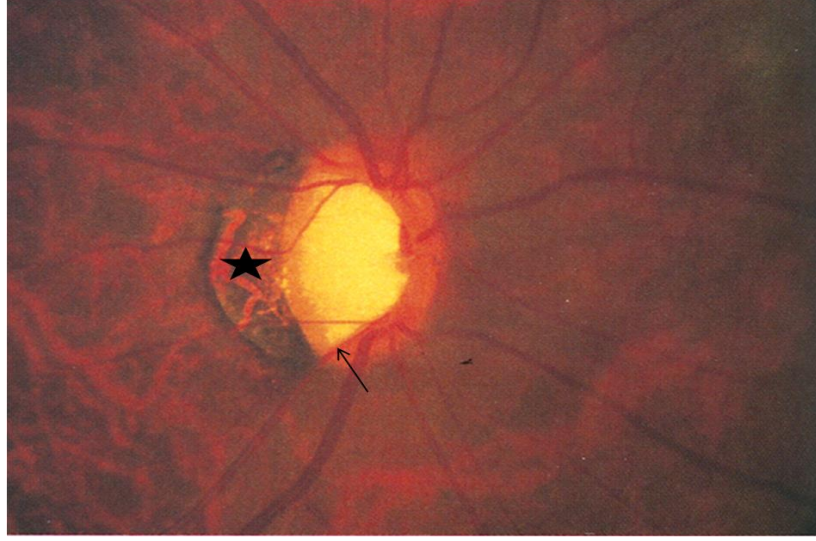
Optik sinir başı süperior veya inferiorunda bulunan lokalize iskemi alanı ile karakterizedir (Şekil 2.5). Fundus floresein angiografi görüntülemelerinde tespit edilmektedir (34). Fiksasyon noktasını erken dönemde tehdit eden lokalize görme hasarı ile ilişkili olabilir.



Şekil 2.5: Alt temporalde fokal çentiklenme (siyah ok işareti) (34).

2.6.1.2. Glokomatöz Miyopik Disk

Miyopik tilte disk mevcut olan ve ek olarak glokomatöz optik disk hasarı olan olgular mevcuttur. Bu olgulara ek olarak optik disk temporalinde yarım ay şeklinde peripapiller atrofi ve tilte optik disk eşlik edebilir (Şekil 2.6). Glokomatöz miyopik disk olgularında genellikle fiksasyon noktasını tehdit eden süperior ve inferior skotomlar mevcuttur (20).



Şekil 2.6: Alt temporalde çentiklenme (ok işareti) ve peripapiller atrofi (yıldız) ile birlikte glokomatöz miyopik disk (34).

2.6.1.3. Soluk Disk

Solgun, çukurluk oranı artmış, peripapiller atrofi ve koroidal sklerozisle karakterizedir. Periferik görme alanı defekti ve peripapiller atrofi ile karakterize optik sinir başını tanımlar. Diğer disk tiplerine göre peripapiller koroid daha incedir ve genellikle vasküler hastalığı olanlarla birlikteliği mevcuttur (35).

2.6.1.4. Konsantrik Genişleyen Disk

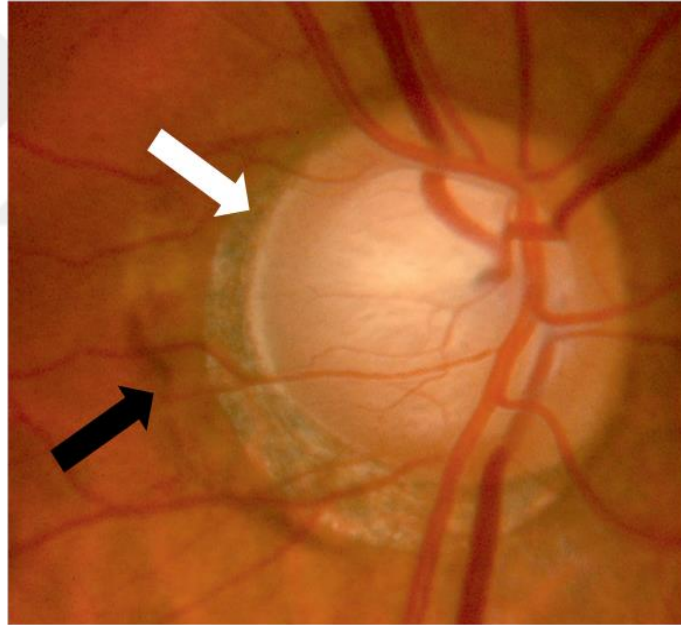
Tüm kadrarlarda nöroretinal rim incilmesi ile karakterizedir. Optik diskin diffüz atrofisi ile neticelenir. Ardarda yapılan monitorizasyonla tespit edilir. Diffüz görme alanı kaybı ile ilişkilidir (20).

2.6.2. Spesifik Olmayan Glokomatöz Optik Disk Değişiklikleri

Kıymık şeklinde veya alev şeklinde optik disk sınırındaki hemorajiler glokomatöz optik atrofi açısından çok önemli bulgulardır. Normal gözlerde çok nadir görülen bu bulgu glokom olgularının %4-7'sinde saptanmaktadır ve glokomda progresyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (23). Bir diğer glokomatöz optik disk değişikliği ise retinadan diske giren vasküler yapının fokal nöroretinal rim incelmeye bağlı olarak çift açı yapmasıdır. Optik diskte iki ven arasında

kollateraller oluşması, lamina kribroza deliklerinin belirginleşmesi, nazal nöroretinal rim incelmeside diğer glokomatöz optik sinir başı hasarı bulgularıdır.

Glokom vakalarında optik sinir başı hasarı dışında, koroidde ve retina sinir lifi tabakasında glokomatöz hasar meydana gelebilmektedir. Peripapiller atrofi, optik disk bitişiğinde meydana gelen bir çeşit koryoretinal atrofidir. Bu atrofi alanı α -zone ve β -zone olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Şekil 2.7). α -zone daha periferde yer alan irregüler pigmentasyonlar ile karakterize koryoretinal incelleme alanlarıdır. β -zone ise daha santralde yer alan retina pigment epitel atrofisi ile karakterize alandır. β -zone atrofi glokomda daha büyük olmakadır ve glokom olgularında daha sık görülmektedir. Fakat α -zone atrofisinin glokomla ilişkisi daha azdır (36). Retina sinir lifi tabakası defektleri glokom ve progresyonda ilk bulgu olabilmektedir (37). Kama şeklinde lokalize kayıplar ve yaygın daha büyük kayıplar olmak üzere iki şekilde gelişir (23).



Şekil 2.7: Alfa zonu (beyaz ok), beta zonu (siyah ok) (20).

2.7. GLOKOMATÖZ OPTİK DİSK DEĞİŞİKLİKLERİ PATOGENEZİ

Glokomatöz optik nöropati patogenezini açıklamada geleneksel olarak mekanik ve vasküler teori olmak üzere iki teori mevcuttur ve birçok araştırmacı tarafından 150 yıl boyunca savunulmuştur. Mekanik teoriye göre GİB artışı retina yüzeyinde laminer olarak uzanan gangliyon hücrelerinde gerginlik oluşturmak suretiyle hasar vermektedir. Vasküler teoriye görede GİB artışı sonucu yetersiz kan

akımı gangliyon hücre ve akson kaybından sorumlu tutulmuştur. Tüm bunlara rağmen glokomatöz optik nöropati olan hastaların %30'dan %50'ye varan oranda GİB artışı olmaması veya GİB artışı olan her hastada glokomatöz optik nöropati olmaması yeni araştırmalar yapılmasına neden olmuştur (3, 34). Güncel yaklaşımda glokomatöz optik nöropatiye neden olan tüm faktörler bir bütün olarak ele alınmaktadır. Bu patolojik sürecin optik sinir başı ve lamina kribrozanın sadece makro yapısı ile ilgili olmadığı, aynı zamanda stres altındaki hücrelerde hücresel düzeyde meydana gelen değişikliklerin ve hatta moleküler düzeydeki değişikliklerin de katkısının olduğu anlaşılmıştır (38). Örnek verecek olursak programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) gangliyon hücre kaybına neden olduğu kanıtlanmıştır. Bunun yanında glokomatöz optik nöropatide lenfositlerde gen ekspresyonu yoluyla akson taşıyıcı proteinlerde değişiklikler meydana geldiği ve aksonal lezyona neden olduğu da gösterilmiştir (39). Sonuç olarak glokomatöz optik nöropati patogenezinde nöral doku kaybı, artmış glial hücre aktivasyonu, dokuların yeniden şekillenmesi ve kan akımında meydana gelen değişiklikler gibi faktörler rol almaktadır (40).

2.7.1. Nöral Doku Kaybı

Glokomatöz optik nöropati olarak adlandırılan bu süreçte retina gangliyon hücresi ve akson kaybı meydana gelmektedir. Bunun nedeni programlanmış hücre ölümüdür. Göz içi basınç artışı da programlanmış hücre ölümünü tetikleyen faktörlerden biridir. Glokomun sonucu meydana gelen doku iskemisi, doku nekrozis faktör alfa (TNF- α), nitrik oksit (NO), hipoksi-indükleyici faktör 1 alfa (HIF-1 α), p53 aktivasyonu, optinörin gen mutasyonu, artmış ısı şok proteinleri gibi faktörler programlanmış hücre ölümünü tetikleyerek gangliyon hücre ve akson kaybına neden olmaktadır (41). Bu kayıp başlangıcının gangliyon hücre gövdesinden mi yoksa aksondan mı başladığı bilinmemektedir. Fakat bu hasarın ilk olarak optik sinir başında ve genellikle demet şeklinde akson kaybıyla kendini gösterdiği bilinmektedir (40). Bunlara ek olarak glokom olgularında lateral genikulat nükleus ve görme korteksinde de nöron kaybı meydana gelmektedir (42).

2.7.2. Glial Hücre Aktivasyonu

Optik sinir başındaki en önemli glial hücre astrositlerdir. Retinada ise iç retina tabakalarında yer alan astrositler ve iç limitan membrandan fotoreseptör hücre tabakasına uzanan Müller hücreleridir. Histolojik ve histokimyasal çalışmalarda glokom hastalarında bu hücrelerin aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir (40). Glial hücre aktivasyonu mekanik, iskemik veya herhangi bir artmış stres faktörüne karşı glial hücrelerin verdiği spesifik olmayan bir yanıttır. Glial hücre aktive olduğunda, bir taraftan gen ekspresyonunu değiştirmek suretiyle NOS-2, COX-2, ve TNF- α aktivasyonunu artırırken bir taraftan da hücre morfolojisini, bölünmesini ve hücre göçü yeteneğini değiştirmektedir (43). Bu artmış immünolojik faktörler göz içi basınç artışı gibi bir stres faktörü ile astrosit hücre göçü yeteneğini dört ile altı kat artırmaktadır. Bu durum matriks metaloproteinaz gibi proteolitik enzim ekspresyonunu artırmakta ve ekstraselüler matriks yıkımı artarak glokomatöz optik çukurluk artışına neden olmaktadır (41).

2.7.3. Dokuların Yeniden Şekillenmesi

Nöral doku kaybına neden olan santral retinal arter tıkanıklığı ve anterior iskemik optik nöropati, optik sinir solukluğu ve atrofisine neden olurken ekskavasyona neden olmazlar. Bu durum glokoma özgü bir bulgudur. Ekskavasyonda nöron kaybı, glial doku kaybı ve vasküler yapılarda kayıp meydana gelirken diğer taraftan lamina kribrozada sıkışma ve por büyüklüğünde değişiklikler gibi yeniden şekillenme meydana gelmektedir. Ekskavasyon oluşumunda mekanik faktörler sorumlu tutulsa da asıl sorumlu artmış biyolojik faktörler ve armış matriks metaloproteinaz gibi enzimlerdir (40). Glokomatöz optik nöropati gelişiminde, lamina kribroza yapısının yeniden şekillenmesi de sorumlu tutulmaktadır. Lamina kribroza yapısında bulunan maddelerden biri elastindir. Optik sinir başında bulunan 1B astrosit perinatal ve erken çocukluk döneminde elastin üretmektedir. Fakat elastin m-RNA, yetişkin optik sinir başında bulunmamaktadır. Glokomatöz optik nöropatide elastin m-RNA yeniden aktive olmakta ve anormal elastin depozitleri üretmektedir. Bu durum göz içi basınç artışına karşı lamina kribroza yapısı ve esnekliğini değiştirerek glokomatöz optik nöropati gelişiminde önemli rol oynamaktadır (41).

2.7.4. Kan Akım Değişiklikleri

Vasküler regülasyon bozukluğu, arteryal hipertansiyon, nokturnal hipotansiyon, optik disk hemorajileri ve oküler migren gibi birçok sistemik ve lokal vasküler anormallikler glokom olgularında mevcut olabilmektedir (44). Bu vasküler faktörler, bazı PAAG alt gruplarında ve özellikle normal tansiyonlu glokom hastalarında önemlidir ve popülasyon merkezli çalışmalarda düşük oküler perfüzyon basıncı ve düşük kan basıncının glokom riskini artırdığı gösterilmiştir (3, 45).

Optik sinir başı ve retina kan akım otoregülasyonu, sistemik kan basıncı ve GİB arasında meydana gelen geniş basınç farkı ile sağlanmaktayken koroid kan akım regülasyonu ise nörohumoral ve lokal mekanizmalarla düzenlenmektedir (45). Glokom olgularında iris, retina, koroid, optik sinir başı ve retrooküler göz damarları gibi tüm göz yapılarında ortalama kan akım miktarı azalmaktadır (3). Bir hipoteze göre oküler kan akımı azalması retinal gangliyon hücrelerinde iskemiye neden olmaktadır (46). Bir diğer görüşe göre de ölmüş gangliyon hücrelerdeki oksijen ve besinler için azalmış metabolik talep nedeniyle oküler kan akımı azalmaktadır (45). Her iki hipotezde de oksidatif stres sonucunda mitokondri disfonksiyonu meydana gelmekte ve bu durum da glokom oluşumunda rol almaktadır (47). Yani oküler kan akımı azalmasının glokom neticesinde mi meydana geldiği yoksa primer olarak oküler kan akımı azalmasına bağlı mı glokom oluştuğu tartışmalıdır. Fakat hangi nedenle olursa olsun oküler kan akım azalmasının glokomatöz hasarı artıracığı konusunda birçok çalışma mevcuttur (48, 49).

2.8. GLOKOM SINIFLAMASI

Glokom genellikle GİB yükselmesine neden olabilecek başka faktörlerin varlığına göre primer ya da sekonder, iridokorneal açının durumuna göre açık açılı ya da kapalı açılı, glokom başlangıç yaşına göre konjetinal, çocukluk çağı yada erişkin glokomu ve GİB yüksekliğine göre de normal basınçlı yada yüksek basınçlı olarak sınıflandırılabilir (50). Bunun yanında glokom oluş patogenezinin, etyolojiye göre ve klinik bulgulara göre de sınıflanabilmektedir (51).

Avrupa glokom cemiyetinin 2017 yılında yayınladığı glokom sınıflaması ve terminoloji rehberinde glokom sınıflaması şu şekilde yapılmıştır (52):

2.8.1. Konjetinal Glokom

En önemli risk faktörleri açığı disgenezisi veya trabeküler ağ gelişim bozukluğudur. Aköz dışı akımı bozulması sonucu GİB artar. İzole trabekülo-disgenezis en çok görülen formudur. Dört gruba ayrılır:

Neonatal veya yenidoğan başlangıçlı (0-1 ay)

İnfanıl başlangıçlı (>1 ay-24 ay)

Geç başlangıçlı (>2yaş)

Kendiliğinden progresyon göstermeyen normal basınçlı fakat konjenital glokom bulguları olan olgular

2.8.2. Primer Açık Açılı Glokom

Başka bir oftalmik patoloji yada konjenital bir anomali olmadan optik sinir başında ve retina sinir lifi tabakasında karakteristik morfolojik değişikliklere neden olan kronik, progresif optik nöropatidir. Beş alt grubu mevcuttur.

Primer jüvenil glokom

Primer açık açılı glokom, normal basınçlı glokom(PAAG/NBG)

Primer açık açılı glokom, yüksek basınçlı glokom

Primer açık açılı glokom şüphesi

Oküler hipertansiyon

2.8.3. Sekonder Glokomlar

Pek çok farklı nedenlerle GİB artışına neden olarak glokomatöz optik nöropati oluşturan bir grup heterojen hastalıktır.

Oküler Hastalıktan Kaynaklanan Sekonder Açık Açılı Glokomlar:

Eksfoliyatif glokom

Pigmenter glokom

Lense bağlı sekonder açık açılı glokom

İntraoküler hemoraji ile ilişkili glokom

Üveitik glokom

İntraoküler tümörlere bağlı glokom

Retina dekolmanı ile ilişkili glokom
Oküler travmaya bağlı açık açılı glokom

İatrojenik Sekonder Açık Açılı Glokomlar:

Kortikosteroid tedavisine bağlı glokom
Oküler cerrahi ve lazere bağlı glokom
Göz dışı sebeplerin neden olduğu sekonder açık açılı glokom
Artmış episkleral venöz basınca bağlı glokom

2.8.4. Primer Açı Kapanması

Terminolojik olarak iridotrabeküler teması tanımlar. Bu durum en çok apozisyonel yada sineşi sonucunda meydana gelebilir. GİB artışına neden olarak gözde yapısal değişikliklere neden olur.

Akut açı kapanması
İntermittan açı kapanması
Kronik açı kapanması
Post akut açı kapanması
Açı kapanması şüphesi

2.8.5. Sekonder Açı Kapanması

Pupil bloğu ile birlikte sekonder açı kapanması
Pupil bloğu olmadan öne çekme mekanizmalı açı kapanması:
Neovasküler membran
İridokorneal endotelyal sendrom
Posterior polimorfik distrofi
Anterior segment cerrahisi veya penetran travma sonrası epitel içe büyümesi
Argon lazer trabeküloplasti sonrası trabeküler ağı örten periferik anterior sineşi veya endotelyal membran
Aniridi
Pupil bloğu olmadan arka itme mekanizmalı açı kapanması
Aköz yanlış yönelme (malign glokom)
İris ve siliyer cisim kistleri, göz içi tümörler

Vitreus boşluğuna silikon yağı veya gaz verilmesi

Uveal efüzyon

Prematüre retinopatisi (evre 5)

Sekonder glokom ile ilişkilendirilebilen konjenital anormallikler

2.9. GLOKOMDA TANI YÖNTEMLERİ

Glokom tanısı için hastanın geçmiş medikal ve oftalmolojik hikayesi eksiksiz sorgulanmalı ve buna ek olarak da görme keskinliği testleri, pupiller cevap testleri, biyomikroskopik muayenesi, tonometre, gonyoskopi ve optik sinir muayenesi de mutlaka eklenmelidir. Tek vizit ile tanı koymadan ziyade birden çok vizit ve muayeneler ile tanı desteklenmelidir. Bunların yanında tanısal testler de klinisyenlere optik sinir yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri hakkında yardımcı olmaktadır. Glokom olgularında optik sinir hasarı erken ve orta evrelerde görme alanı (GA) kaybına neden olmamaktadır. Bu nedenle optik disk görüntülenmesi çok dikkatli yapılmalı ve dökümanite edilmelidir (53, 54). Direkt ve indirekt oftalmoskop optik disk değerlendirilmesinde ilk basamak olmasına karşın tek başına glokom tanısında yetersizdir (55). Optik disk fotoğraflama yöntemleriyle peripapiller bölge, retina sinir lifi tabakası ve optik disk optimal koşullarda değerlendirilebilmektedir.

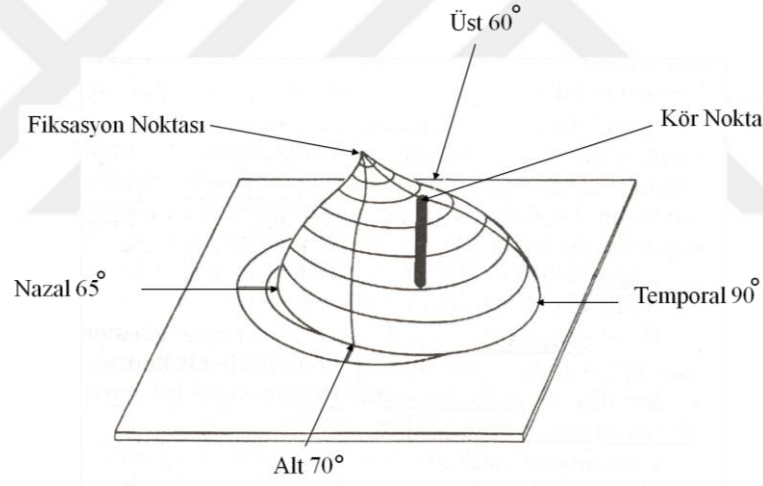
Glokom tanısında fonksiyonel değerşiklikler bilgisayarlı görme alanı testi (perimetri) ile takip edilirken HRT ve OKT ise retina sinir lifi tabakası ve optik sinir başı hakkında bilgi veren çok önemli yapısal testlerdir. Bu kapsamda perimetri testi hasta uyumundan etkilendiği için subjektif test, HRT ve OKT ise perimetreye göre hasta uyumundan daha az etkilenen testler olduğu için objektif testler olarak da ifade edilmektedir.

2.9.1. Görme Alanı

Periferik görme alanı, ilk olarak MÖ 5. yüzyılda Hipokrat tarafından tanımlanmıştır ve kendi tekniği ile hemianopsi tanımlamasını yapmıştır. Ekstramaküler görme alanı tanımlaması ise MS 175. yılında Galen tarafından tanımlanmış ve optik diske uyan alanın fizyolojik kör nokta ismiyle tanımlanması ise Mariotte tarafından 1668 yılında yapılmıştır (56, 57). Normal görme alanı fiksasyon noktasından üstte 60°, nazalde 65°, altta 70°, temporalde ise 90° olarak ilk olarak

1800'lü yılların başında Thoma Young tarafından tanımlanmıştır. Tarihsel gelişim aşamalarında, konfrontasyon testinden bilgisayarlı görme alanı testine ilerleyen süreçte ve günümüzde de en çok kullanılan bilgisayarlı görme alanı testi ise 1940'lı yıllarda Hans Goldmann tarafından geliştirilmiştir.

Görme alanını anlamada basit ve en önemli yöntem karanlık deniz içinde kıyıları sığ, merkezine doğru yükselen görme tepesi olarak adlandırılan ve 1939 yılında kendisi tarafından tanımlanan Traquair adasıdır (Şekil 2.8). Burada adanın kıyıları görme alanının periferik sınırını oluşturur. Adanın tepe noktası ise foveadır. Görme keskinliği, periferden foveaya doğru gidildikçe artar. Fakat bu artış lineer değildir. Bu sebeple görme alanı, santral 10° içinde keskin tırmanışa geçen, temporal periferde ve santral 30° içinde daha dik seyreden geometrik bir şekle sahiptir. Kör nokta foveal pik olarak tarif edilen tepenin 15° nazalinde tepedeki çukur olarak tarif edilmektedir (20, 58).



Şekil 2.8: Traquair adası ve görme alanı

2.9.1.1. Terminoloji

Görme alanı göz açık ve bir noktaya fiske iken fiksasyon noktasının etrafındaki noktaları görebildiği maksimum alan olarak tanımlanır. GA ölçümünün yapılmasına ise perimetri denir. Görme fonksiyonunun temel öğelerinden birisi olan kontrast duyarlılık ayırımı esasına dayanır. Temel hedef görme alanı topografisini çıkararak normalden sapmayı tespit etmektir.

Görme alanının testinde fiksasyon foveaya karşılık gelen kısımdır. Santral bölge fiksasyon noktasının 30 derecelik çevresel kısmıdır. Periferik görme alanı ise santral 30° dışında kalan alan olarak tariflenir.

Bjerrum alanı, fiksasyon noktasının nazalinde kör noktadan uzanan, fiksasyonun alt ve üstünde ark yapan ve horizontal meridyende sonlanan görme alanıdır. Bu alan retinadaki arkuat sinir liflerinin dizilimine uyum ve glokom hasarına en duyarlı bölümdür.

İzopter, görme alanında aynı boy ve şiddetteki uyarının oluşturduğu çizgidir (20).

Aydınlatma değeri (Luminans) Apostilbs (asb) olup ışık yoğunluğunun alana bölünmesi ile elde edilir. Yani luminans bir ışık uyarısının aydınlık şiddetidir. Asb candela/m² ya da desibel (dB) birimleriyle ifade edilir. Eşik luminans ise belli bir zemin aydınlığında algılanabilen minimum ışık uyarısı şiddetidir (20, 59).

Retinal duyarlılık dB cinsinden ifade edilir. Işık stimulusunun yoğunluğu ile ters orantılıdır. Retinal duyarlılık foveada 40 dB fiksasyon noktasından 30° uzakta ise 26 dB'dir (60).

Eşik noktası bir noktadaki retina duyarlılığının belirli yoğunluktaki uyarı gösterildiğinde, uyarının %50'sinin algılandığı değerdir(20).

Skotom retina duyarlılığının azalması olarak tarif edilir. Duyarlılığın sıfıra inmesine absolu skotom denir. Relatif skotom ise sadece kuvvetli uyarılara cevap veren fakat zayıf uyarılara yanıt alınamayan retina alanlarıdır.

Standart görme alanı testi kontrast duyarlılığı değerlendiren ya da fon üzerindeki hedefi fark edebilme yeteneğini ölçen bir testtir. Görme alanı testi beyaz bir hedefin daha az aydınlatılmış arka fon üzerine yansıtılması ile yapılan bir testtir. Bu yöntem standart akromatik perimetri (SAP) denmektedir. Genellikle kullanılan iki perimetri türünde (Humphrey ve Goldmann) fon aydınlatması 31.5 asb şiddetinde sabit tutulurken hedef aydınlığı ve büyüklüğü değiştirilebilmektedir. Klinik pratiğinde iki çeşit SAP kullanılmaktadır (28). Bunlar kinetik ve statik perimetridir. Kinetik perimetride temel prensip görme alanı dışındaki hedef görme alanına doğru yaklaştırılır. Statik perimetride ise görme alanındaki hedefin boyutu ve parlaklığının değişmesi prensibine dayanır (20, 58).

2.9.1.2. Manuel Kinetik Perimetri

Uyaranın büyüklüğü ve parlaklığı değiştirilebilmektedir. Teknisyen görülebileceği kesinleştirilmiş hedefi görme alanı dışından santrale doğru yaklaştırır. Uyaran 2 derece/saniye hızla santrale yaklaştırılır ve 15 derece aralıklarla 360 derece taranır. Uzun zaman alması ve teknisyen tecrübesi gerektirmesi testin dezavantajıdır. Buna karşın periferik retinanın daha iyi değerlendirilmesi ve görme kaybı fazla olan ve yaşlı hastalarda otomatik perimetriye göre daha iyi sonuç alınması avantajlarıdır. Goldmann perimetrisi buna örnektir (28, 52).

2.9.1.3. Statik Perimetri

Görme alanında önceden belirlenmiş lokalizasyonlara aynı büyüklükte uyaranın, şiddeti değiştirilerek farklı parlaklıktaki uyaran rastgele yönlendirilir ve cevaplar kayıt altına alınır. Teknisyen bağımlılığını azaltma, kısa test süresi, yüksek duyarlılık, istatistiksel analizlere imkan vermesi gibi birçok avantajı vardır. Otomatik perimetri statik perimetri prensibine dayanmaktadır (60).

Günümüzde birçok otomatik perimetri mevcut olmasına rağmen en çok kullanılan Humprey otomatik statik perimetrisidir. Diğer otomatik statik perimetri türleri şunlardır:

- a. Kısa dalga boylu perimetri (Short Wavelength Automatic Perimetri; SWAP)
- b. Frekans çiftleştirme perimetrisi (Frequency Doubling Perimetri; FDP)
- c. Yüksek çözünürlük perimetrisi (High-Pass Resolution Perimetri; HPRP)
- ç. Hareket denetleyici otomatik perimetri (Motion Automated Perimetri; MAP)

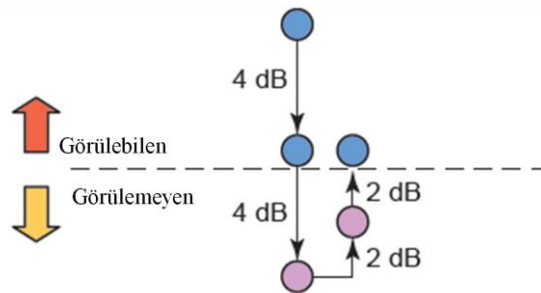
2.9.1.3.1. Humprey Otomatik Statik Perimetri

Test başlangıcında beş stimulus büyüklüğünden (I- V) biri seçilir. En sık III numaralı stimulus kullanılmasına rağmen ileri derece glokomu olan bir olguda V numaralı stimulus seçilerek testin dinamikliği artırılabilir.

30° görme alanı testi üzerinde 6 derecelik mesafeler ile yerleştirilmiş, vertikal ve horizontal kadrarlarda dizili santral 30° retinadaki 76 noktayı sorgular. Fakat birçok klinisyen santral 24° görme alanı testini uygulamaktadır. 30° görme alanı testi

ile karşılaştırıldığı zaman 24° görme alanı testinde periferal nazalde sadece bir sıra kalmak üzere diğer noktalar ihmal edilmekte ve böylece 24° görme alanı testinde 54 nokta sorgulanmaktadır. Ancak bu durum test zamanını %10-%20 azaltmaktadır. Ayrıca Humphrey görme alanı testi ileri glokom hastalarında santral 10°'lik alanı test edebilen seçenek de sunmaktadır (60).

Otomatik perimetride eşik değeri (threshold) ise görme alanında belli bir noktada verilen stimulusun %50'den fazlasının algılandığı ışık şiddeti olarak tanımlanır. Geleneksel full-threshold programında 4dB/2dB merdiven yöntemi uygulanır. Bunun anlamı, retina duyarlılığını her noktada 4 dB artan uyarılarla değerlendirir, bulunan duyarlılık değerini de 2 dB'lik değişiklikler ile sınar (Şekil 2.9). Her nokta için bu testin tekrar tekrar yapılması test süresini oldukça uzatmaktadır. Sadece testin bu aşaması ortalama 15-20 dakika sürmektedir (61). Hızlı threshold programı olarak adlandırılan FASTPAC da ise eşik değeri 3 dB'lik artışlarla tespit edilir. Test süresini %35 azaltır (60). Ancak bu süre bile hasta uyumunu olumsuz etkileyecek kadar uzundur. Dolayısıyla SAP kadar güvenli, istatistiksel analiz yöntemleri ile korale olabilen ve daha kısa süreli bir teste ihtiyaç duyulmuştur. 1995 yılında Olsson ve ark.'nın yayımladıkları makaleler ile tanıttıkları Swedish Interactive Thresholding Algorithm (SITA) görme alanı test programı bu amaca hizmet etmektedir (61-63). SITA'nın iki versiyonu geliştirilmiştir; SITA Standard ve SITA Fast. SITA Standard; SAP'de kullanılan full threshold stratejisinin, SITA Fast ise FASTPACK stratejisinin yerine geçmiştir. Tüm bu programlar Humphrey Perimetrisi'nde (Humphrey Instruments, San Leandro, Calif, A.B.D.) bulunmaktadır. SITA standart ile SITA Fast arasındaki en önemli fark, SITA Fast'da threshold tahmininde daha fazla hata oluşmaktadır, bunun nedeni daha az stimulus sorulmasıdır. Sorgulanan stimuluslar arasında kalan sorgulanmamış alanlar komşu alanlar arasındaki olasılık hesabına göre değerlendirilir.



Şekil 2.9: 4dB-2dB merdiven yöntemi ile eşik değeri belirlenmesi (20).

Sonuç olarak; SITA Standard, full threshold ile kıyaslandığında test zamanında %50, FASTPAC'a göre ise %15 daha hızlı bir test zamanı elde edilebilmiştir (64, 65). SITA Fast ise full thresholda göre %70'lik bir zaman tasarrufu sağlar (66, 67).

Test güvenilirliği, otomatik statik perimetride test sonucunu etkileyen en önemli parametrelerden biridir. Hasta kooperasyonu ve testin nasıl yapıldığını anlaması test güvenilirliği açısından kritiktir. Test çıktısının sağ üst köşesinde belirtilen bazı parametreler ile testin güvenilirliği anlaşılabilir (Şekil 2.10). Bunlar:

1. Fiksasyon Kaybı: Fiksasyon noktasından bakış kaybını belirler. Kör noktaya belli aralıklarla yollanan parlak uyarının kaç kez görüldüğünü gösterir. Uyarın hasta tarafından görülürse cihaz bunu fiksasyon kaybı olarak belirler. Güvenilir bir testte, fiksasyon kaybı oranı %20' den az olmalıdır (28).

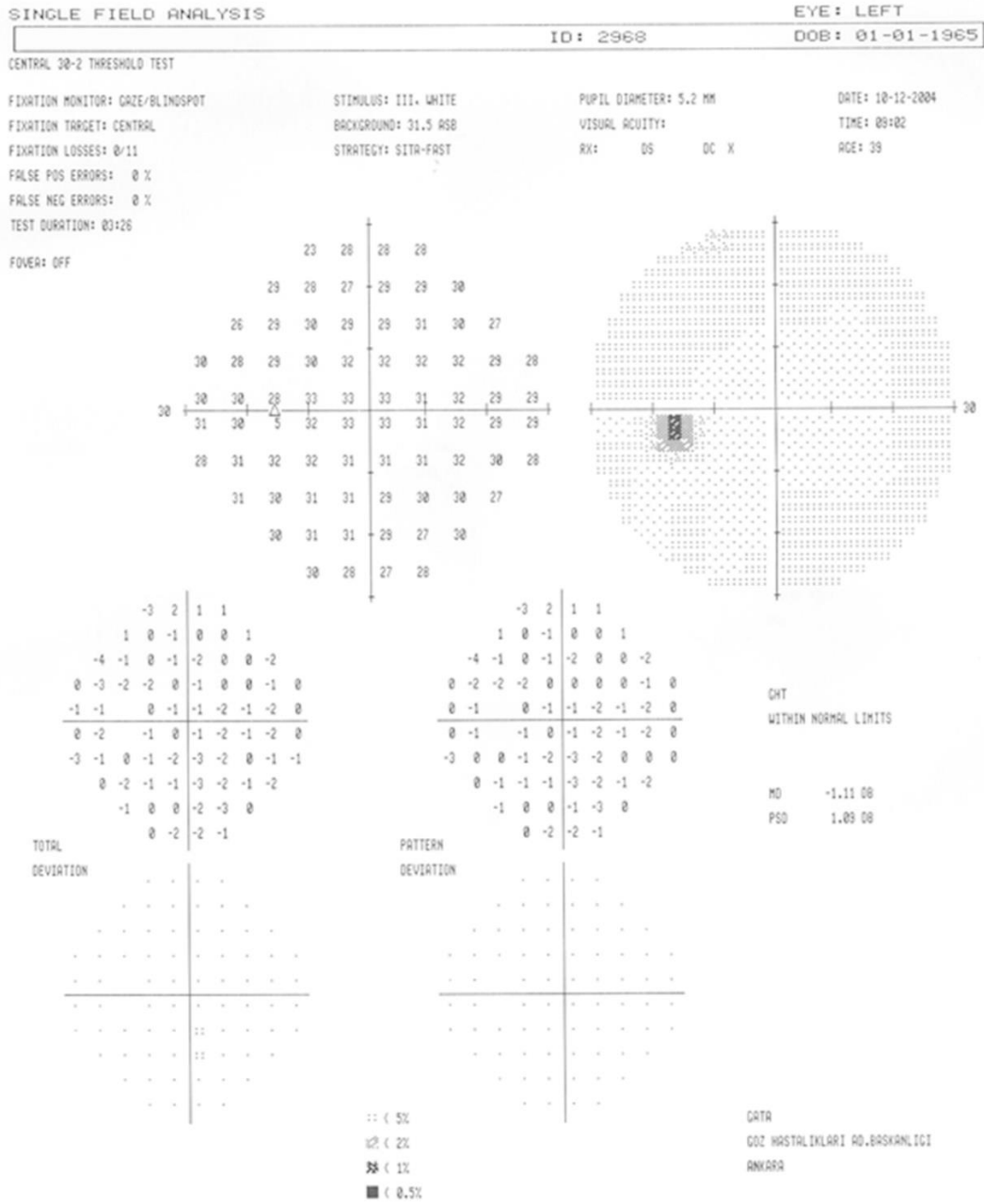
2. Yalancı Pozitif Cevaplar: Hastanın görsel uyarın olmadığı halde yanıt vermesidir. Görme alanının beklenenden daha iyi olmasına neden olur. Güvenilir bir testte yalancı pozitif cevaplar %33' ün altında olmalıdır (28).

3. Yalancı Negatif Cevaplar: Hastanın önceden gördüğü bir noktanın görebileceği eşğin üstü uyarın ile uyarıldığında yanıt vermemesi olayıdır. Hastaya görebileceği eşik değerden 9 dB daha fazla parlak ışık verilir. Görme alanının beklenenden daha kötü çıkmasına neden olur. Güvenilir bir testte yalancı negatif cevaplar %33'ün altında olmalıdır (28).

Bu veriler, otomatik perimetride test sonuçlarının bilgisayarlı analizi ile elde edilen değerlerle önceden belirlenmiş ve bilgisayarda mevcut olan normal değerler ile karşılaştırmakta ve istatistiksel olarak değerlendirmektedir. Aynı şekilde GA indekslerini hesaplamakta ve tekrarlanan muayeneleri değerlendirip kıyaslamaktadır. Humphrey bilgisayarlı GA'da STATPAC Software istatistiksel analiz programı kullanılmaktadır. Bu analize ek olarak, test sonunda gri skala, değer tablosu, total deviasyon, patern deviasyon ve test indekslerinin basılı olduğu bir çıktı vermektedir. Çıktının sağ üst kısmında yer alan sayısal şema her noktaya ait ölçümleri dB cinsinden gösterir. Gri skala ise bunun izoptere benzer ifadesidir. Grinin tonları arasında 5 dB'lik fark bulunmaktadır. Absolu skotomda tamamen siyah bir sembolle, hassasiyet arttıkça daha gri sembollerle gösterim yapılır. Bu gösterim şekli patolojik alanların hızlı tespitinde yararlıdır. Klinik karara varılmasında sadece gri skala yeterli değildir. Sayfanın alt yarısının solunda altlı üstlü iki harita bulunur. Bu haritalara total deviasyon haritası denir. Üstteki haritada yer alan numerik değerler, hastanın test

sonuçlarıyla yaşa göre düzeltilmiş normal değerler arasındaki dB cinsinden farkı verir. Alttaki haritaya olasılık haritası denir. Üstteki numerik değerleri gri skalaya çevirir. Bunlar olasılık sembolleriyle açıklanır. Total deviasyon, generalize ve lokalize değişikliklerin kombinasyonudur. Çıktı sayfasının sağ alt yarısında altlı üstlü iki harita daha vardır. Bunlara patern deviasyon haritası denir. Bunlarda total deviasyon haritasına benzer ancak katarakt, küçük pupilla gibi görme alanında genel depresyon yapan etkenlerin neden olduğu değişiklikleri düzeltir (28). Sayfanın en sağında global indeksler görülür. Burada STATPAC programı ana hatlarıyla bilgi sağlamak için bazı hesaplar yapar. Çünkü, global indeksler yaşa göre düzeltilmiş normal datalardaki sapmalardan hesaplanır. Global indekslerin değerleri tekrar yaşa göre düzeltilmez. Ortalama sapma (Mean Deviation; MD), normal referans alanla karşılaştırılan hasta alanının depresyonu veya elevasyonu anlamını taşır. Sapma, normal popülasyonun belirgin olarak dışındaysa o zaman p değerini de verir. Belirgin MD, yaygın bir depresyonu gösterebilir veya GA'nın bir parçasında kayıp vardır. Ortalama sapma, en iyi total ve patern deviasyon haritalarındaki ilişkide gösterilir. Kısa süreli dalgalanmalar (Short term Fluctuation; SF), test içi sapmaları gösterir. Önceden belirlenen 10 nokta ikinci kez test edilerek test içi sapmalar belirlenir. Normal bir gözde 1-2 dB sapma normal kabul edilirken sapma 3 dB geçerse test yorumlanırken bu değer dikkate alınmalıdır. GA'da hasar arttıkça sapmalarda da artış olacaktır. Diğer güvenilirlik kriterleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Çünkü yaş ve fiksasyon kaybından etkilenmektedir. Fiksasyon kaybı normal sınırlarda ise yüksek test içi sapma miktarı lokalize defektleri gösterir. Uzun süreli dalgalanmalar (Long-term Fluctuation; LF), aynı nokta için tekrarlanan muayenelerden birbirleri arasındaki farklılığın göstergesidir. Testler arasındaki zaman dilimi arttıkça dalgalanma oranı da artar. Uzun süreli dalgalanma artışı, kısa süreli dalgalanma ile ilişkili olup oküler bir patolojinin ya da glokomun erken bulgusu olabilir. Patern standart sapma (Pattern Standard Deviation; PSD), GA standardizasyonunun ölçütüdür. Yüksek bir PSD değeri hastanın cevaplarındaki değişkenliğe veya lokalize GA defektlerine bağlı olabilir. Yaygın depresyon yapan nedenlerin ortadan kaldırılmasından sonra hastanın GA'da yaşa göre düzeltilmiş değerlerde ne kadar sapma olduğunu gösterir. Düzeltilmiş patern standart deviasyon (Corrected Pattern Standard Deviation; CPSD), tümüyle lokalize GA defektlerine özgü olup, PSD' nin kısa süreli dalgalanmasından etkilenen kısmının çıkarılmasıyla

elde edilen GA tepesinin ölçümüdür. Yüksek bir düzeltilmiş PSD, yüksek bir kısa süreli dalgalanma veya yaygın hassasiyet kaybının mevcut olmasında bile gerçek lokalize GA defektlerinin bulunduğunu gösterir. Bu değer 2 dB kadar normal olup pozitif yönde artış lokalize defektlerin fazlalığını gösterir (68-71). Humphrey görme alanı çıktısının alt kısmında bakış takip grafiği bulunur. Çizginin üstünde bulunan çıkıntılar göz hareketlerini, altında bulunan girintiler ise göz kırpmayı gösterir.



Şekil 2.10: Humphrey Görme Alanı Test Çıktısı

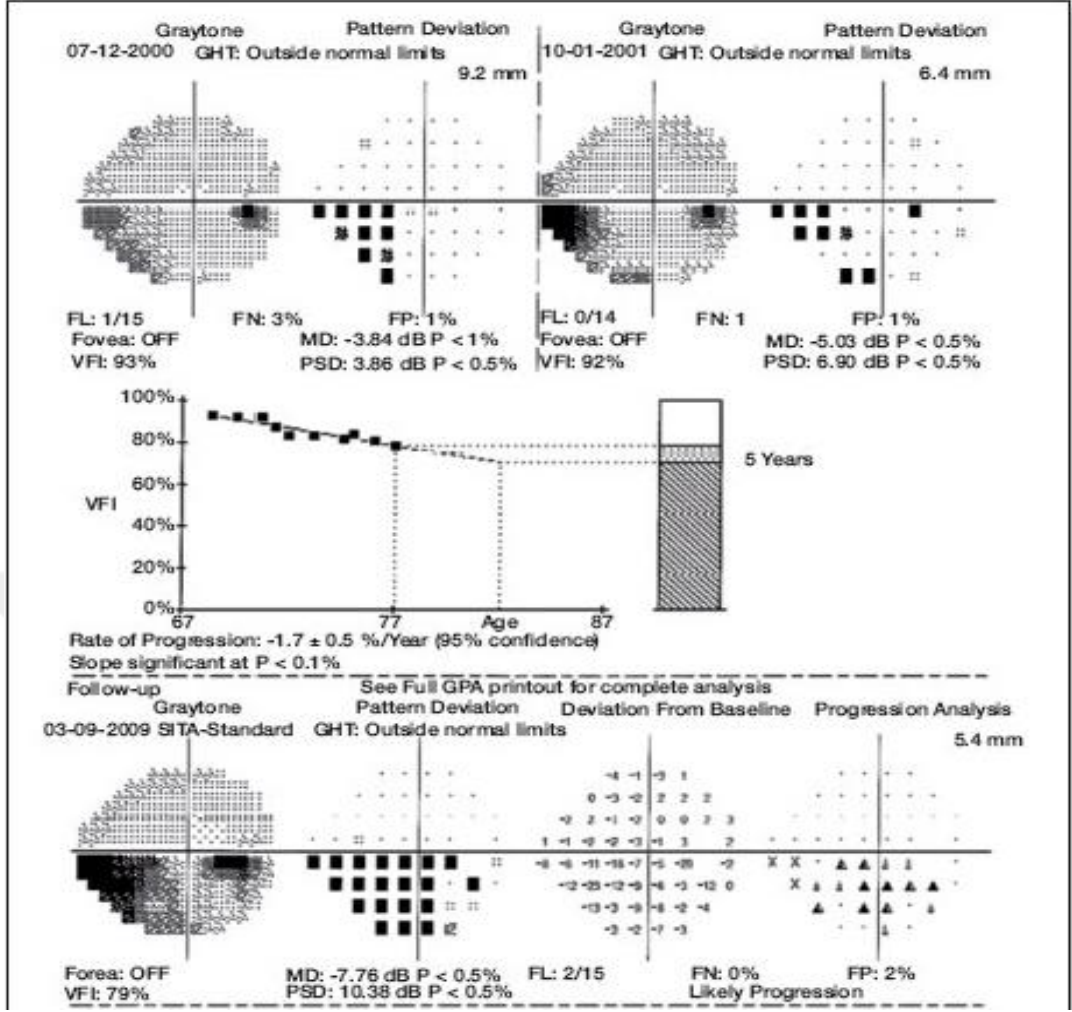
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glukom Birimi Arşivinden

Glokom Yarı Alan Testi (Glokom Hemifield Test, GHT) görme alanı test çıktısında sol alt köşede belirtilen test parametresidir. Üst ve alt kadranlardaki simetrik noktalardaki retinal duyarlılık farkını ifade eder. Normalde sinir lifi demetleri temporal retinada horizontal yarıyı aşmazlar. Sinir lifi harabiyetindeki herhangi bir asimetri üst ve alt meridyende duyarlılık farkına yol açar. Sonuca göre 5 ayrı cevap ortaya çıkar:

1. Within normal limits
2. Borderline
3. Outside normal limits
4. Generalize Reduction in Sensitivity
5. Abnormally high sensitivity

Glokom hastalarında progresyon; görme alanı kaybındaki süreğen artışa bağlı olarak ilerleyici görme fonksiyonu azalması, bunun yanında yapısal olarak optik sinir başı glokomatöz değişiklikleri ve retina sinir lifi tabakasında ilerleyici kayıp olarak tanımlanabilir. Progresyon analizi görme alanı testinde kullanılan Humphrey görme alanı cihazında mevcut olan Guided Progression Analysis (GPA) programı ile yapılabilir. Bu programda hesaplama yapılabilmesi için en az 5 test yapılmış olmalıdır. Program daha önce yapılan iki test sonucunu temel alarak tüm test noktalarını karşılaştırır. Karşılaştırdığı noktaların ışık uyarım şiddetini değerlendirerek progresyon tahmini yapar. Test sonucunda trend (eğim) ve event (olay) analizi yapılmaktadır. Test çıktısında referans testi oluşturan ilk iki test üstte görülür. Testin en alt bölümünde ise soldan sağa gri ton, patern deviasyon, referans testlerden sapma ve progresyon analiz haritaları görülür (Şekil 2.11). Progresyon haritasında içi boş üçgen ilgili retina noktasında ilk defa tespit edilen progresyonu, içi yarı dolu üçgen ikinci testte aynı noktada sebat eden progresyonu ve içi siyah üçgen ise üçüncü testte de aynı noktada tespit edilen progresyonu temsil eder. Böylece ardışık iki test sonucunda üç ve daha fazla noktada hassasiyet azalmışsa muhtemel progresyon (possible progression), ardışık üç test sonucunda üç ve daha fazla noktada hassasiyet azalmışsa progresyon (likely progression) olarak tanımlar (72).

Orta bölümde görülen trend analizinde ise Visual Field Index (VFI) baz alınarak toplam çekilmiş görme alanının testinin değerlendirilmesi yapılabileceği gibi beş yıl sonraki hastanın durumuyla ilgili de tahminde bulunur.



Şekil 2.11: GPA test çıktısı

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glukom Birimi Arşivinden

2.9.2. Optik Kohorens Tomografi (OKT)

Optik Kohorens Tomografi oküler yapılardan kesitler halinde ve yüksek çözünürlükte görüntü alınmasını sağlayan noninvaziv görüntüleme teknolojisidir (73). OKT çalışma prensibi olarak ultrasonun analogu olmasına rağmen ses dalgaları yerine yüksek çözünürlük sağlaması amacıyla ışık dalgalarını kullanır. Böylece referans ışık dalgasına göre görüntülenecek dokunun optik yansıma farklılığından yararlanılmaktadır (74).

Görüntülemenin fiziksel temeli düşük koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. İnterferetreler dokulardan yansıyan ışığın, referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçerler. Bu teknikte ışık kaynağından gönderilen ışın, ayna sistemi sayesinde referans ve tetkik yolları olarak

ikiye ayrılır. Tetkik edilecek cisme yöneltilen ışın, cismin içinde farklı özellikteki dokulardan geçerken geriye yansır ve böylece o cisme özgü bir seri yansıma gecikmesi oluşur. Bu yansıma gecikmesi eğer referans yolundaki ışının yansıma gecikmesi ile uyuşursa bir girişim (interferans) oluşur. Bu girişim olaylarının zamanı ve büyüklüğü elektronik olarak saptanır.

Optik Kohorens Tomografi ünitesinde ışık kaynağı olarak kısa dalga boyunda yaklaşık 800nm dalga boyundaki infrared ışık ve 750 μ w güce sahip süperluminesan diod ışık kaynağı kullanılır. Sistem standart bir yarıık lamba biyomikroskoba uyarlanmıştır. Cihaz içindeki 78 diyoptrilik bir lens sayesinde gelen ışınlar retina üzerinde odaklanır. İşlem sırasında retina ve tarama yapan ışın, kızılötesi bir video kamera ile izlenir. Bilgisayar sistemi tarafından kontrol edilen hedef ışını ile hastanın fiksasyonu sağlanmakta ve takip eden muayenelerde aynı kesitten görüntü alınabilmektedir. Cihazdan elde edilen optik yansımalar yalancı renkli bir kodlama kullanılarak iki boyutlu tomogramlar sekline dönüştürülür (75).

Time-domain bir diğer adı Stratus OKT teknolojisi ile başlayan süreç 2007 yılında Spectral-domain OKT teknolojisine evrilerek çok daha fazla çözünürlüğe sahip görüntüler elde edilmiştir. Böylece oftalmolojide çok yaygın kullanım alanı bulan OKT glokom tanı ve takibinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu bağlamda OKT glokom tanı ve takibinde üç başlık altında incelenebilir:

2.9.2.1. Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Ölçümü

Optik Kohorens Tomografi ile optik sinir çevresinde silindirik bir tarama yapılmakta, bu kesit iki boyutlu düzlemde yansıtılmaktadır. Yapılan tekrar edilebilirlik çalışmalarında, en güvenilir sonuç 3.4 mm çaplı dairesel kesitle elde edildiği için, standart olarak 3.4 mm çaplı dairesel kesit kullanılmaktadır (76). RSLT kalınlığı otomatik olarak bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. Ölçümler RSLT'nin OD çevresindeki konumuna göre bir kalınlık haritası olarak; 12 sektör, dört saat kadranı ve ortalama RSLT kalınlığını verecek şekilde bir grafik halinde gösterilmektedir (Şekil 2.12). Bu ölçümlerin güvenilir olması için 3.4 mm çaplı dairenin, kullanıcı tarafından eş zamanlı video görüntülerinde papilla etrafına tüm kadranlarda eşit mesafede olacak şekilde oturtulması önemlidir (71). Bu ölçümler sonucunda normal gözlerde spektral-domain OKT ile ortalama retina sinir lifi

Optik Kohorens Tomografi tetkikine en son eklenen programla RSLT kalınlığı yaşıya göre oluşturulmuş bir normogram içinde gösterilerek hekime değerlendirme açısından kolaylık sağlanmıştır. RSLT anatomik yapıyla uyumlu olarak kadranslarda çift hörgüç dağılımı göstermektedir. Yani süperior ve inferiorda kalın, nazal ve temporalde ise incedir. Glokomda görme alanı kaybıyla da optik sinir çukurlaşması tespit edilerek glokom tanısı konulduğunda %10-50 arasında RSLT kaybının çoktan geliştiğini bildirilmiştir. Bu sebeple OKT peripapiller RSLT kalınlık analizi, sadece glokomlu hasta takibinde değil, tanıda da erken tanı aracı olarak kullanılabilir (80).

2.9.2.2. Optik Sinir Başı Analizi:

Optik sinir merkezinden geçen 30 derece aralıklı altı radyal OKT kesiti kullanılarak OSB ve optik sinir çukurluğunun topografik haritası çıkarılabilmektedir. Program yazılımı sayesinde retina pigment epiteli, koryokapillaris ve fotoreseptörlerin bittiği yer optik sinir başının başlangıcı olarak kabul edilmekte ve buna göre disk sınırları otomatik olarak belirlenmektedir. Pigment epitelinin bulunduğu düzlemin 150 µm üzerinden geçen transvers hattın altında kalan bölge disk çukurluğu olarak kabul edilmekte ve bu şekilde Ç/D oranı, rim alanı (RA), rim hacmi (RV), çukurluk alanı (ÇA), çukurluk hacmi (ÇH) hesaplanabilmektedir. Glokom tanı ve takibinde çok önemli olan bu parametreler böylece objektif bir şekilde elde edilebilmektedir (81).

2.9.2.3. Maküla Analizi

Yazılım aracılığı ile foveadan geçen 30 derecelik aralıklarla birbirini kesen 6 mm uzunluğunda 6 lineer taramadan oluşmaktadır. Kalınlık tespiti için bu 6 radyal taramanın segmentasyonu yapıp dokuz bölgeden oluşan renkli topografi haritası oluşturmaktadır. Elde edilen kalınlık verileri normal değerler ile karşılaştırılarak renk kodlarına göre değerlendirilmektedir (82).

Glokomda maküla kadranslarında gangliyon hücre kaybına bağlı retina kalınlığında azalma olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (83).

2.9.3. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi (Heidelberg Retinal Tomografi)

Heidelberg Retinal Tomografi (HRT), optik sinir başı ve arka kutbun üç boyutlu olarak incelenmesini sağlayan konfokal (ayna odaklı) tarayıcı lazer oftalmoskoptur. Konfokal lazer görüntüleme işlemleri ilk defa 30 yıl önce biyolojik ve optik örneklerin kesitlerinin alınmasında gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, 1989 yılında Zinser ve ark. çalışmalarını ile oftalmolojide kornea, retina ve özellikle optik sinir başının analizinde kullanılmaya başlanmıştır (84). Glukomda HRT iki amaçla kullanılabilir. İlk amaç normal göz, glukom şüphesi olan ve glukomatöz gözün ayrımının yapılmasıdır. İkinci amaç ise progresyon takibidir.

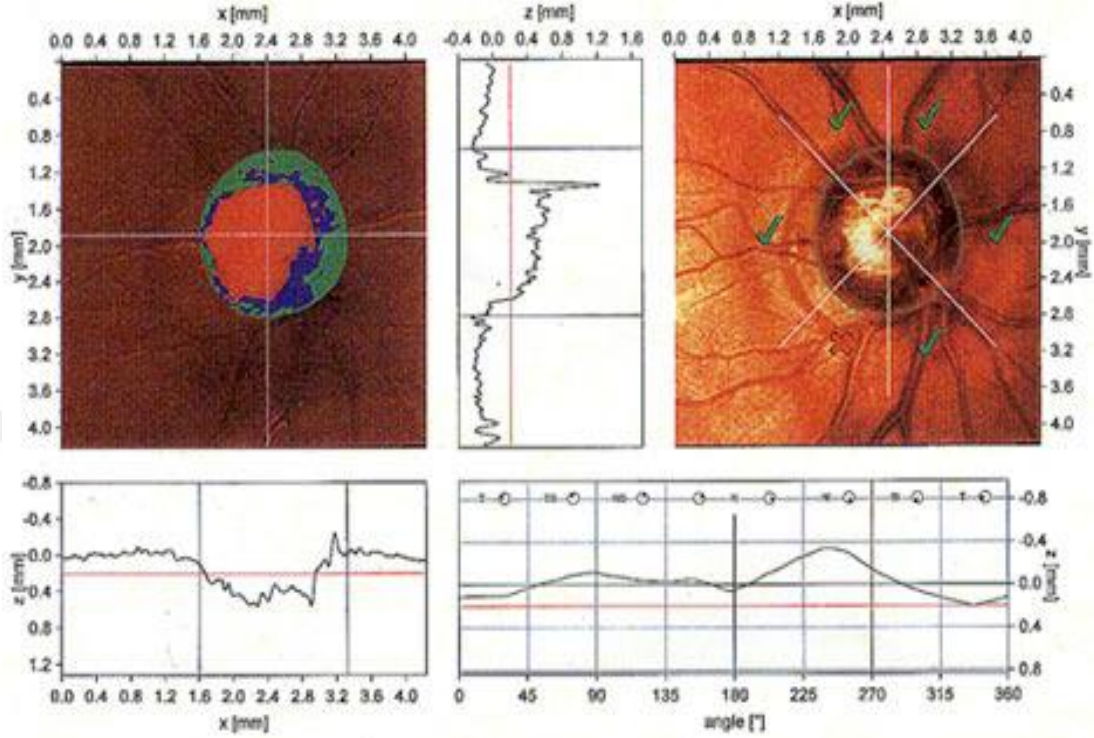
Dijital olarak konfokal görüntülerin elde edilebilmesi için retina üzerine 670 nm diod lazer ışını gönderilir. Optik aks (z aksı) boyunca gönderilen ışının yönü, aletin içinde salınım hareketi yapan aynalar tarafından belli aralıklarla saptırılarak optik eksene dik (x ve y aksı) olacak şekilde yön değiştirmesi ile retina iki boyutlu kesitler halinde taranır. Her noktadan yansıyan ışın miktarı bir dedektör yardımı ile ölçülür. Konfokal optik sistemde, dedektörün önüne küçük bir diyafram yerleştirildiği için; odak alanının dışına yansıyan ışınlar engellenirken, sadece odak düzleminde yansıyan ışınlar ölçülür. Odak düzleminin farklı yerlerinden bir dizi optik kesit görüntüsü alınarak, çok katmanlı üç-boyutlu görüntüler elde edilir. Üç boyutlu görüntülerde yansıyan ışının miktarının dağılımından retina yüzeyinin noktasal olarak yüksekliği saptanır. Sonuçta yükseklik ölçümlerini gösteren bir matriks haritası elde edilir. Bu matriks haritası retina yüzeyinin üç boyutlu özelliklerinin kantitatif olarak tespit edilmesini sağlar. Bu optik prensiplere göre üretilen HRT; ilk tarayıcı lazer oftalmoskop olarak 1991 yılında glukom tanısında kullanılmaya başlandı. 1999 yılında Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) bilgisayar programı ile HRT II üretimi başladı ve son olarak; 2005 yılında Advanced Glaucoma Analysis 3.0 sistemi ilavesi ile HRT III glukom tanı ve takibinde yerini aldı (85). Fakat HRT II ile HRT III arasında çalışma prensibi olarak fark yoktur. OSB topografik değerleri etnik ve ırk farklılıkları gösterdiğinden yapılan çalışmalarda toplum ve ırka özgü normal verilerin oluşturulması gereği bildirilmiştir. HRT III'de eklenen programla hastaların verileri değerlendirilirken kullanılan referans aralıkları üç ırka ait (Kafkas, Afrika ve Hindistan) normal bireyler dikkate alınarak saptanmıştır.

Optik disk muayenesinde incelenen bölge, merkezde optik disk olacak şekilde $15^{\circ} \times 15^{\circ}$ lik peripapiller alandır. Uzunlamasına görüş alanı 1 ile 4 mm arasındadır. Dijital olarak elde edilen görüntü alanını üç boyutlu görüntülemek için $384 \times 384 = 147.456$ piksel yaklaşık 25 ms'de elde edilirken 3 boyutlu görüntü analizine ($384 \times 384 \times 16$ voksel) yaklaşık 1-6 sn arasında ulaşılır. Dijital rezolüsyon transvers olarak 10-26 $\mu\text{m}/\text{piksel}$, longitudinal olarak ise 62 $\mu\text{m}/\text{piksel}$ arasındadır. Odaklama aralığı ± 12 Diyoptridir (85). Günümüzde kullanılan HRT cihazı, 4 mm'lik derinlik alanında her 1 mm'de 16 olmak üzere toplam olarak 64 görüntü planı oluşturur. Optik disk muayenesinde incelenen bölge, merkezde optik disk olacak şekilde $15^{\circ} \times 15^{\circ}$ lik peripapiller alandır (85).

Heidelberg Retinal Tomografi testi pupilla dilatasyonuna ve saydam ortama gereksinimin az olması, düşük ışık şiddetine ihtiyaç duyması, görüntü kalitesinin yüksek olması ve gerçek zamanlı ölçümlere imkan vermesi gibi avantajlara sahiptir. En önemli dezavantajı ise referans planına gereksinim duymasındır. Bu hayali bir plan olup, papillomakuler demette ve disk kenarında ortalama retina yüksekliğinin 50 μm gerisindedir. Bu planın altında kalan tüm yapılar çukurluk, üstünde kalanlar ise nöroretinal rim olarak değerlendirilir (86). Bir diğer dezavantaj ise test sonucunu etkileyen kontur çizimidir. Yansıma haritası üzerinde optik sinirin kenarlarının belirlenmesi işlemine "kontur çizimi" denir. Konturun düzgün çizilmesi ölçümlerin doğru çıkmasında en önemli basamaklardan birisidir. Kontur noktaları skleral halkanın iç kenarına (Elschnig Halkası) yerleştirilmelidir. Kontur noktası olarak öncelikle üst, alt, nazal ve temporal bölgeler işaretlenir. Genellikle 4-6 arasında ve en fazla 8 nokta işaretlenmelidir. Kontur çizgisinin skleral halkanın dışına konulmamasına dikkat edilmelidir. Özellikle nazal bölgede damar yapılarının daha yoğun olması bu çizimi zorlaştırabilir (85).

Bu işlemler neticesinde geliştirilen yazılımla cihaz stereometrik parametreler ve aynı zamanda da Moorfields Regresyon Analizi (MRA) işlemlerini yapar (Şekil 2.13). Stereometrik parametreler neticesinde OSB topografik görüntüleri elde edilir.

Scan: Focus: 1.00 dpt Depth: 3.50 mm Operator: kp



Stereometric Analysis ONH	
Disk Area	2.523 mm ²
Cup Area	1.219 mm ²
Rim Area	1.304 mm ²
Cup Volume	0.319 mm ³
Rim Volume	0.317 mm ³
Cup/Disk Area Ratio	0.483
Linear Cup/Disk Ratio	0.695
Mean Cup Depth	0.343 mm
Maximum Cup Depth	0.962 mm
Cup Shape Measure	-0.121
Height Variation Contour	0.543 mm
Mean RNFL Thickness	0.230 mm
RNFL Cross Sectional Area	1.294 mm ²
Reference Height	0.198 mm
Topography Std. Dev.	21 μm

Location	Classification
global	✓
temporal	✓
temp	✓
temporal	✗
nasal	✓
nasal	✓
nasal	✓

Comments:

Date: Dec/11/2002 **Signature:**

(*) Moorfields regression classification (Ophthalmology 1998;106:1557-1562).
Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

Şekil 2.13: HRT II Test Çıktısı

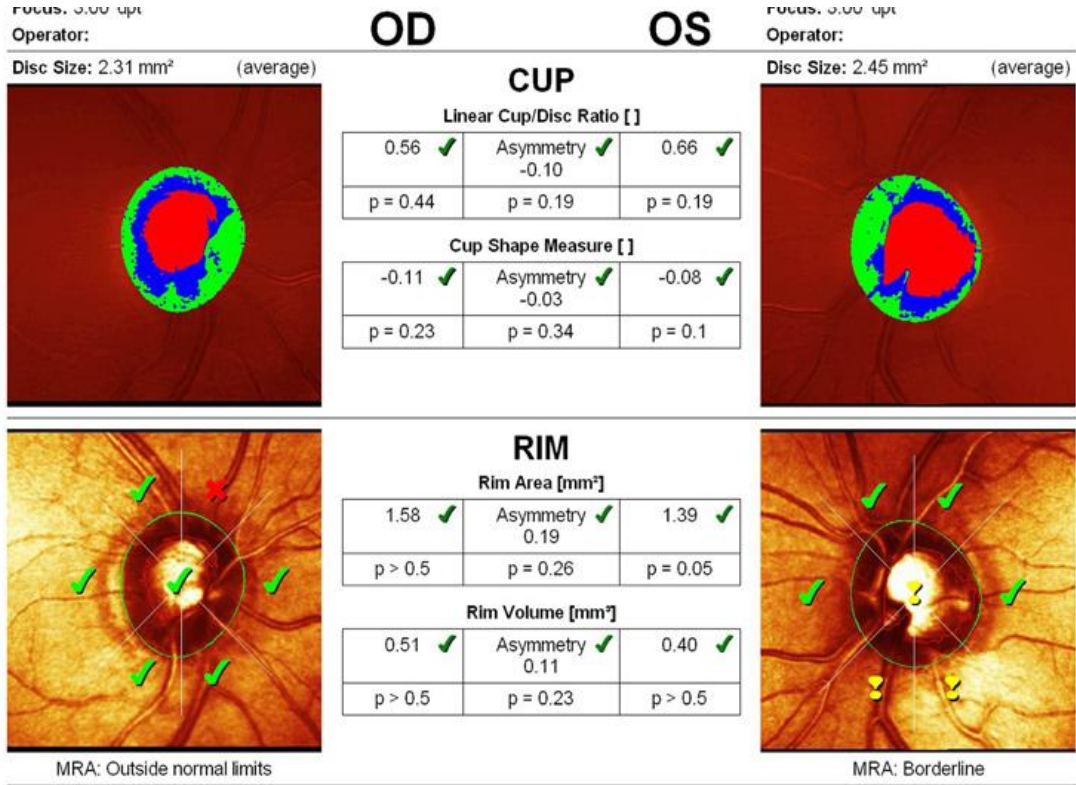
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glukom Birimi Arşivinden

2.9.3.1. Stereometrik Parametreler

- a. Disk Alanı (DA): Normal popülasyonda disk alanı çok önemli varyasyonlar gösterir. Bu da glokom tanısının konulmasını zorlaştıran bir durumdur. Stereometrik parametrelerin değerlendirilmesi sırasında daima disk alanı göz önünde tutulmalıdır. Küçük optik diskler glokomlu olsalar bile çukurluk alanı normalden daha düşük olabilir ve büyük optik disklerde de çukurluk alanı fazla olmasına rağmen glokomatöz harabiyet oluşmamış olabilir. Disk alanına göre disk boyutunun sınıflaması şu şekildedir. Küçük disk: 1.6 mm² altında; normal disk: 1.6-2.6 mm²; büyük disk: 2.6 mm² üstünde şeklinde yorumlanır.
- b. Çukurluk Alanı (ÇA): Referans düzlemi altındaki toplam alandır. Normal aralığı 0.11-0.68 mm²'dir.
- c. Rim Alanı (RA): Referans düzlemi üzerindeki toplam alandır. Normal aralığı 1.31-1.96 mm²'dir.
- ç. Çukurluk/Disk Alanı Oranı (ÇDAO): Çukurluk alanının disk alanına oranıdır. Normal aralığı 0.07-0.30 dur.
- d. Nöroretinal halka disk alanı oranı: Nöroretinal halka ile disk alanı arasındaki orandır.
- e. Çukurluk Hacmi (ÇH): Referans düzleminin altında kalan hacimdir. Normal aralığı 0.00-0.18 mm³'tür.
- f. Rim Hacmi (RH): Referans düzleminin üstünde kalan hacimdir. Normal aralığı 0.30-0.61 mm³'tür.
- g. Ortalama Çukurluk Derinliği (OÇD): Kontur içindeki ortalama derinliktir. Normal aralığı 0.10-0.27 mm' dir.
- ğ. Maksimum Çukurluk Derinliği (MÇD): Kontur içindeki maksimum derinliktir. Normal aralığı 0.32-0.76 mm' dir.
- h. Yükseklik Varyasyon Konturu (YVK): Kontur çizgisi boyunca retinal yüzeydeki yükseklik farkıdır. Kontur çizgisinin en yüksek ve en düşük noktaları arasındaki farkı temsil eder. Normal aralığı 0.31-0.49 mm' dir.
- ı. Çukurluk Biçim Ölçümü (ÇBÖ): Çukurluğun tüm üç boyutlu ölçümüdür. Negatif değerler normal diski, sıfır ve pozitif değerler glokomatöz hasarı ifade eder. Normal aralığı -0.28 - -0.15 dir.

- i. Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı (ORSLTK): Kontur çizgisi ve referans yüzey arasındaki retinal seviye farkını gösterir. Normal aralığı 0.20-0.32 mm'dir.
- j. Retina Sinir Lifi Tabakası Çapraz Kesit Alanı (RSLTÇKA): Retina sinir lifi tabakasının indirekt yolla ölçümüdür. Retina sinir lifi tabakasının ortalama kalınlığının kontur çizgisi uzunluğu ile çarpımı sonucu elde edilir. Normal aralığı 0.99-1.66 mm²'dir.
- k. Referans Yüksekliği (Reference Height): Peripapiller retinal yüzey ortalama yüksekliğine göre referans planının lokalizasyonunu verir.
- l. FSM Ayırımı Fonksiyon Değeri: İester ve ark tarafından bulunan çok değişkenli ayırım analizidir. Bazı parametreler kullanılarak formülize edilen değer pozitif saptandı ise optik sinir bulguları normaldir.
- m. RB Ayırım Fonksiyon Değeri: Burk ve ark. tarafından bulunan çok değişkenli ayırım analizidir. Formüle göre 6 pozitif değer saptandı ise optik sinir bulguları normaldir.

Takip analizinde temel ilke, OSB topografisinde zaman içinde meydana gelebilecek değişikliklerin kaydedilebilmesidir. Bu nedenle ilk muayene bulguları ile takip muayeneler arasındaki farklar tespit edilmelidir. HRT topografik değişik takibinde iki yöntem kullanılır. İlki sterometrik parametrelerin farkları ile takip, ikincisi ise topografi görüntüleri arasındaki farklar ile takip. İlk muayenede çizilen OSB sınırlarını belirleyen kontur çizgisinin daha sonraki muayenelere aktarımı ile son muayenede elde edilen değerler arasındaki farklar bilgisayar ortamında tespit edilebilir. Aynı şekilde farklı zamanlardaki muayeneler arasındaki değişimleri renk kodlu haritalar şeklinde de sunar (Şekil 2.14). Kırmızı renk çukurlukta ilerlemeyi (depresyonu), yeşil renk rim varlığının idame ettiğini (glokomun progresyon göstermediğini) gösterir (86).



Şekil 2.14: Renk Kodlu Harita

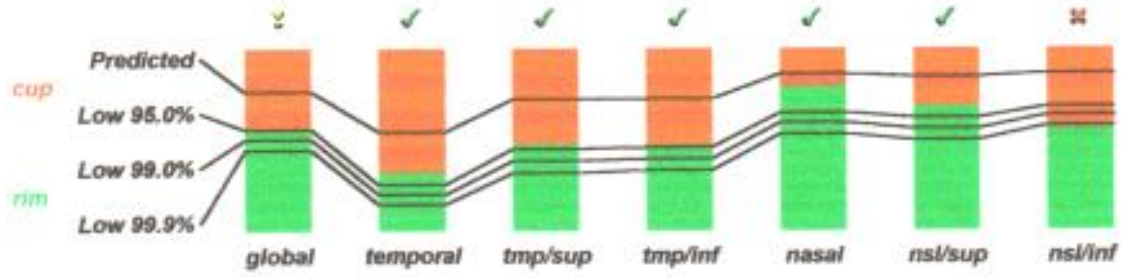
Üstteki haritada kırmızı renk ÇA'yı yeşil ve mavi renk ise RA'yı temsil etmektedir. Altteki haritada ise kırmızı çarpı işareti: çukurlukta ilerleme, sarı ünlem: şüpheli alanı, yeşil ok işareti ise normal alanı simgelemektedir.

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi Arşivinden

2.9.3.2. Moorfields Regresyon Analizi (MRA) Verileri

HRT optik sinir başında tüm (global) ve lokalize (segmental) olarak aynı yaş grubunda normal olgular ile matematiksel olarak karşılaştırarak değerlendirme yapabilir. Wollstein ve ark.'ları global olarak ve optik diskin 6 segmentinde optik disk alanı ile nöroretinal halka (rim) alanının logaritması arasında lineer regresyon analizini aynı yaş normal grup ile karşılaştırarak MRA'yı HRT ölçüm parametreleri arasına sokmuşlardır (87). Hastanın nöroretinal halka alanı %95 uyumlu ise yeşil ok işareti olarak belirtilir ve normal sınırlar içindedir. Yani, normal gözlerin %95'inin nöroretinal halka değeri bu interval çizgisinin üstünde yer almaktadır. %99 ile %95 arasına giriyorsa sarı ünlem işareti olarak belirtilir ve sınırda olgu anlamındadır. Yani, normal gözlerin %99'unda nöroretinal halka değeri bu interval çizgisinin üstünde kalmaktadır. Bu değer, %99,9 ve üzerine giriyorsa kırmızı çarpı olarak belirtilir ve normal dışıdır. Yani, normal gözlerin %99,9 unda nöroretinal halka değeri bu interval çizgisinin üstünde kalmaktadır. Bu matematiksel analiz; çıktılarda

yeşil ve kırmızı dikdörtgen çubuklar olarak gösterilir (Şekil 2.15). Üstteki kırmızı kısım arttıkça, nöroretinal halkanın normal olma ihtimali düşmektedir (85).



Moorfields Classification: Outside normal limits (*)

(*) Moorfields regression classification (Ophthalmology 1998;105:1557-1563). Classification based on statistics. Diagnosis is physician's responsibility.

Şekil 2.15: Moorfields Regresyon Analizi Sınıflandırması

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi Arşivinden

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulun'un 13.09.2017 tarih ve 1509 karar sayısı ile çalışma onayı alındı. 2005-2013 yılları arasındaki S.B. Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim dalı Glokom biriminde takip edilen hasta dosyalarını geriye dönük olarak inceledik. Hastaların dosya kayıtlarındaki tanıları, standart görme alanı testi, OKT ve HRT testi kayıtları incelenmiştir.

Glokom hastaları hastalık evresi açısından Hodapp-Parrish-Anderson (HPA) sınıflama sistemine göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflamada Standart otomatik perimetri (SOP) test sonuçlarındaki çeşitli parametrelerden faydalanılarak glokom hastaları 4 evrede değerlendirilmektedir. Bunlar: Erken glokom, orta glokom, ileri glokom, şiddetli glokom ve son evre hastalıktır.

Bu çalışmada dosyalardaki tanılardan glokom tiplerini ve standart görme alanı testinden HPA sınıflamasına göre de glokom evrelerini gruplandırdık. HPA sınıflamasında hastalar aşağıdaki tabloya göre evrelendirilmiştir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: HPA sınıflaması

EVRE	HUMPREY GÖRME ALANI TESTİ MD DEĞERİ	KRİTERLERDEN EK OLARAK EN AZ BİRİ
EVRE-1	≥ -6.00 dB	1. Görme alanı defektinin olduğu bölgede patern deviasyon gri ton sembollerde en az birinin $<1\%$ olmak üzere küme yapmış 3 ve/veya daha fazla noktanın $<5\%$ olması. 2. CPSD/PSD oranının $P<0,05$ olması 3. GHT sonucunun 'Normal Aralık Dışı' olması
EVRE-2	≤ -6.00 dB ve < -12.00 dB	1. Patern deviasyon gri ton sembollerdeki noktaların $\geq 25\%$ - $<50\%$ 'sinin $<5\%$ olmalı ve noktaların $\geq 15\%$ - $<25\%$ 'inin $<1\%$ olmalı 2. Görme alanı santral 5° 'lik alanda en az bir noktanın duyarlılığı <15.00 dB olmalı fakat bu noktaların hiç birinin duyarlılığı <0 olmamalı 3. Görme alanı santral 5° 'lik alanın üst ve alt yarımın sadece tek yarısında duyarlılığı <15.00 dB olan tek noktanın olması
EVRE-3	≤ -12.00 dB ve > -20.00 dB	1. Patern deviasyon gri ton sembollerdeki noktaların $\geq 50\%$ - $<75\%$ 'inin $<5\%$ olmalı ve noktaların $\geq 25\%$ - $<50\%$ 'sinin $<1\%$ olmalı 2. Görme alanı santral 5° 'lik alanda hiç bir noktanın duyarlılığı <0 dB olmamalı 3. Görme alanı santral 5° 'lik alanın hem alt hem de üst yarısındaki nokta veya noktaların duyarlılığının <15 dB
EVRE-4	≤ -20.00 dB	1. Patern deviasyon gri ton sembollerdeki noktaların $\geq 75\%$ 'inin $<5\%$ olmalı ve noktaların $\geq 50\%$ 'sinin $<1\%$ olmalı 2. Görme alanı santral 5° lik alandaki noktaların en az 50% 'sinin duyarlılığı <0 dB olmalı 3. Görme alanı santral 5° 'lik alanın hem alt hem de üst yarısındaki noktaların $>50\%$ 'den fazlasının duyarlılığı <15 dB olmalı
EVRE-5		1. Humprey görme alanı testini santral skotoma bağlı olarak veya görme keskinliğinin glokoma bağlı olarak 1/10 ve daha az olması nedeniyle yapamaması

Görme alanı değerlendirilmesinde Humphrey 750i Bilgisayarlı Görme Alanı cihazının (Carl Zeiss Ophthalmic System, Humphrey Division, Dublin) 24-2 ve 30-2 eşik programı kullanılan uyaran boyutu 3 arka plan aydınlatması 31.4 apostilb (asb) olan test stratejisi olarak ise SITA-standart test sonuçları incelendi.

Progresyon analizi ise Humphrey görme alanı cihazı 2'de mevcut olan Guided Progression Analysis (GPA) programı ile yapılmıştır. Glokom progresyon analizi SITA standart test yöntemi için kullanılan görme alanı testlerinde zaman içinde ilerleme olup olmadığını ortaya çıkarmak için tasarlanmış analiz yöntemidir. Bu programın analiz yapabilmesi için en az 5 görme alanı testi yapılması gerekir. Bunlardan iki tanesi temel test olarak kullanılır. Daha sonra yapılan testler ilerleme varsa temel testler ile karşılaştırılarak analiz edilir. Karşılaştığı noktaların ışık uyarım şiddetini değerlendirerek progresyon tahmini yapar. Eğer ardışık 2 test sonucunda 3 ve daha fazla noktada hassasiyet azalmışsa muhtemel progresyon, ardışık 3 test sonucunda 3 ve daha fazla noktada hassasiyet azalmışsa progresyon olarak tanımlar (72). Bu çalışmada ilk iki görme alanı test sonuçlarını takibinin beşinci yılındaki görme alanı test sonucuna göre karşılaştırdık. Ve bu programa göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Bunlar:

1. Progresyon göstermeyen
2. Muhtemel progresyon
3. Progresyon

Retina sinir lifi kalınlığı analizi; Heidelberg Engineering OKT Spectralis cihazı ve Stratus OKT system (software version 4.0, Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) ile yapılmıştır. Çekim kalitesi spektralis OKT de 9 ve Stratus OKT'de 7 ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildi. Retina sinir lifi kalınlığı temporal RSLT, üst RSLT, nazal RSLT, alt RSLT olacak şekilde değerlendirmeye alındı. Stratus OKT cihazındaki saat kadranı değerleri de temporal, nazal, alt ve üst RNFL olacak şekilde uyarlandı.

HRT görüntüleri Heidelberg Retinal Tomografi 2 (HRT2; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg Germany) cihazı test sonuçları olan: disk alanı (DA), çukur alanı (CA), rim alanı (RA), çukur/disk alanı oranı (ÇDAO), çukur hacmi (ÇH), rim hacmi (RV), çukurluk/disk alanı oranı (LCDR), ortalama çukur derinliği(OÇD), maksimum çukur derinliği (MÇD), çukur şekil ölçüsü (CSM),

kontur hattının yükseklik değişkenliği (HCV), ortalama RSLT kalınlığı (ORSLTK), RSLT apraz kesitsel alanı (RSLTÇKA) sterometrik parametreler ve Moorfields sınıflaması değerlendirildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Görme alanı defektiyle uyumlu tipik glokomatöz optik disk değişiklikleri ile takip edilen hastalar (PAAG, NBG, ekfoliyatif glokom, pigmenter glokom)
2. HPA sınıflamasına göre evre-1 evre-2 glokom hastaları
3. SAP testinde tanı ve/veya takiplerinde ortaya çıkan progresyon gösteren ve/veya stabil seyreden glokomatöz görme alanı defekti saptanan hastalar.
4. HRT ve/veya OKT tetkikinde glokom tanı ve/veya takibinde retina sinir lifi kalınlığı değişmeyen ve/veya sinir lifi tabakasında inceleme tespit edilen hastalar.
5. Sferik eşdeğeri itibariyle +/-3 diyoptrinin üstünde refraksiyon kusuru bulunmaması.
6. Düzelti miş görme keskinliğini en az 0,5 düzeyinde olan hastalar

Çalışmadan ıkarılma Kriterleri:

1. Görme alanı, OKT ve HRT çekimlerinde zorluk yaşadığı tespit edilen hastalar.
2. Başka hastalıklardan dolayı optik disk patolojisi bulunan hastalar,
3. Hastalarda görme alanı, OKT ve HRT testini etkileyecek glokom dışı herhangi bir sistemik veya oftalmolojik rahatsızlığın bulunması,
4. Görme alanı testinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar ile fiksasyon kaybının %20'nin üzerinde olması,
5. HPA sınıflaması açısından yeteri kadar görme alanı testi bulunmayan hastalar.

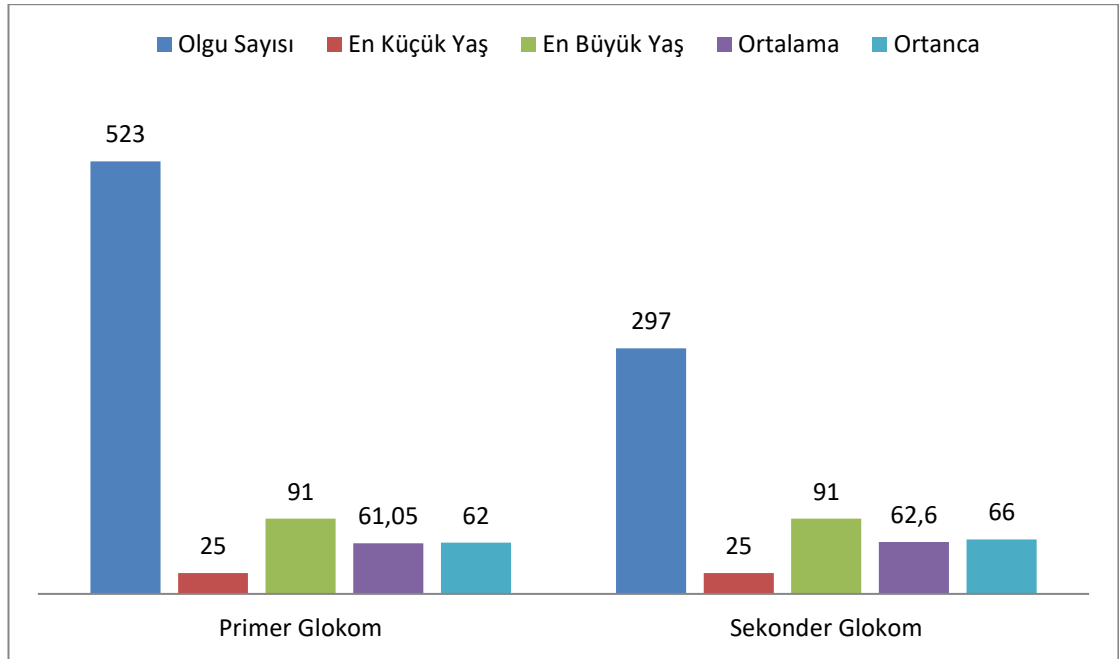
Glokom biriminde takip edilen hastalar dosya kayıtlarındaki glokom tipine göre primer glokom ve sekonder glokom olmak üzere gruplandırıldı. Primer glokom grubunu: PAAG, NBG, PAKG oluştururken, Sekonder glokom grubunu ise

eksfolyatif glokom ve pigmenter glokom oluşurdu. Gruplar kendi içerisinde ilk başvuru anında uygulanan Humprey görme alanı testine göre HPA sınıflama yöntemi ile evrelere ayrıldı. HPA evre-1 ve evre-2 glokom başlangıç glokom kabul edildi ve çalışmaya alındı. Beşinci yıl yapılan görme alanı test sonucu kullanılarak GPA analiz yöntemi ile ‘‘muhtemel progresyon’’ ve ‘‘progresyon’’ test sonucu olan olgulardan progresyon grubu, test sonucu ‘‘progresyon göstermeyen’’ olarak neticelenen olgulardan da nonprogresif grup oluşturuldu. Bu olguların ilk başvuru anında çekilen (ilk 6 aya kadar) OKT ve HRT parametreleri değerlendirilerek erken evre primer ve sekonder glokom olgularında progresyon gösterenlerde bu testlerin progresyon tahmini açısından etkinlikleri araştırıldı.

Verilerin normal dağılıma uyum testi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Cinsiyet farklılık analizi ki kare testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan grupta verilerin değerlendirilmesinde Independent Samples T test, normal dağılıma uymayan grupta ise Mann Whitney U testi uygulandı. Ki kare testi ile de test sonuçlarının analizi yapıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hem OKT hemde HRT testinde anlamlı bulunan parametlerin duyarlılık ve özgüllük testi Receiver Operating Characteristic (ROC) testi ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza primer glokom tanısı olan 307 hastanın 523 gözü ile sekonder glokom tanısı olan 177 hastanın 297 gözü olmak üzere 484 hastanın 820 gözü dahil edilmiştir. Primer glokom grubunu NBG, PAAG ve PAKG oluşturmaktadır. Sekonder glokom grubunu ise eksfoliyatif glokom ve pigmenter glokom oluşturmaktadır. Çalışmada 258 PAAG hastasının 437 gözü, 16 NBG hastasının 28 gözü ve 33 PAKG hastasının 58 gözü primer glokom grubunu oluşturmaktayken, 40 pigmenter glokom hastasının 77 gözü, 137 eksfoliyatif glokom hastasının 220 gözü sekonder glokom grubunu oluşturmaktadır. Primer glokom grubunda yaş ortalaması 61.05, ortanca değer ise 62 yıldır. Sekonder glokom grubunda ise yaş ortalaması 62.6 ve ortanca değer ise 66 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınan olgulardan en küçük yaş 25, en büyük yaş 91 dir (Şekil 4.1). Olguların yaş medyan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Sekonder glokom olgularının yaş dağılımı daha büyük bulunmuştur. Primer ve sekonder glokom olgularında çalışmaya alınan gözler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4.1: Gruplarda yaş dağılımı ve olgu sayıları.

Primer glokom grubu 196 erkek ve 327 kadından, sekonder glokom grubu 142 erkek ve 155 kadından oluşmaktadır. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Primer glokom görülme sıklığı hem erkeklerde hem de kadınlarda sekonder glokom grubuna göre daha fazla iken; yine primer glokom grubu içerisinde de kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Olguların demografik özellikleri

		Primer Glokom	Sekonder Glokom	p
Yaş (ortanca değer)		62	66	**0.022
Cinsiyet	Kadın	327 (%62.5)	155 (%52.2)	*0.04
	Erkek	196 (%37.5)	142 (47.8)	
Göz	Sağ	266 (%50.9)	153 (51.5)	*0.88
	Sol	257 (49.1)	144 (48.5)	

*Pearson kare testi, **Mann Whitney U testi

Primer glokom grubunda 5 yıllık takipte 437 (%83.6) olgu progresyon göstermeyen grubu, 86 (%16.4) olgu progresif grubu; sekonder glokom grubunda ise 243 (%81.8) olgu progresyon göstermeyen grubu, 54 (%18.2) olgu ise progresif grubu oluşturmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Gruplar arasında 5 yıllık takipte progresyon gösteren ve göstermeyen olgu sayıları ve yüzdesi

	Progresif	Nonprogresif	Toplam
Primer Glokom	n:86 (%16.4)	n:437 (%83.6)	n:523 (%100)
Sekonder Glokom	n:54 (%18.2)	n:243 (%81.8)	n:297 (%100)

4.1. PRİMER GLOKOM ve SEKONDER GLOKOM OLGULARINDA PROGRESYON TAHMİNİNDE RSLT DEĞERLENDİRİLMESİ

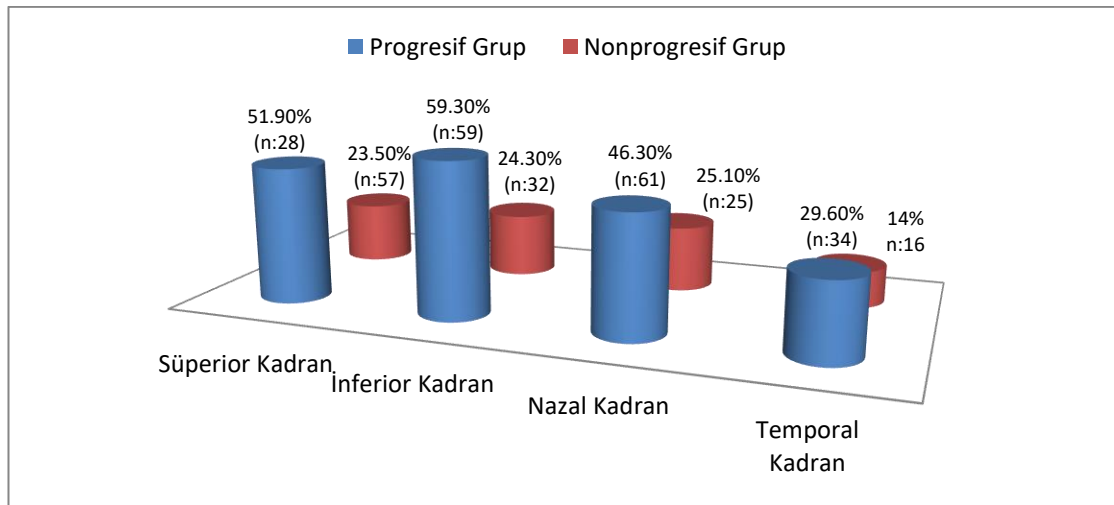
Primer glokom olgularında progresyon gösteren ve göstermeyen gruplarda ilk başvuru RSLT tetkiki açısından progresyon tahmini yapmada tüm kadrarlarda anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.3) ($p>0.05$).

Tablo 4.3: Primer Glokom olgularında ortalama ve medyan RSLT değerlerinin normal RSLT değerleri ile ilişkisi

	Progresyon	Nonprogresyon	RSLT Normal Değerleri
Süperior	Ortalama: (123.02) Medyan: (124.5) SD: (20.05)	Ortalama: (119.4) Medyan: (122) SD: (23.23)	124.16±17.9µm
İnferior	Ortalama:(118.79) Medyan:(123.5) SD: (24.37)	Ortalama: (120.13) Medyan: (125) SD: (21.54)	126.1±17.8µm
Nazal	Ortalama:(74.86) Medyan:(75) SD:(14.97)	Ortalama: (75.65) Medyan: (79) SD: (15.97)	80.9±19.1µm
Temporal	Ortalama:(72.77) Medyan:(72.50) SD:(11.82)	Ortalama: (70.96) Medyan: (71) SD: (14.56)	69±12.7µm

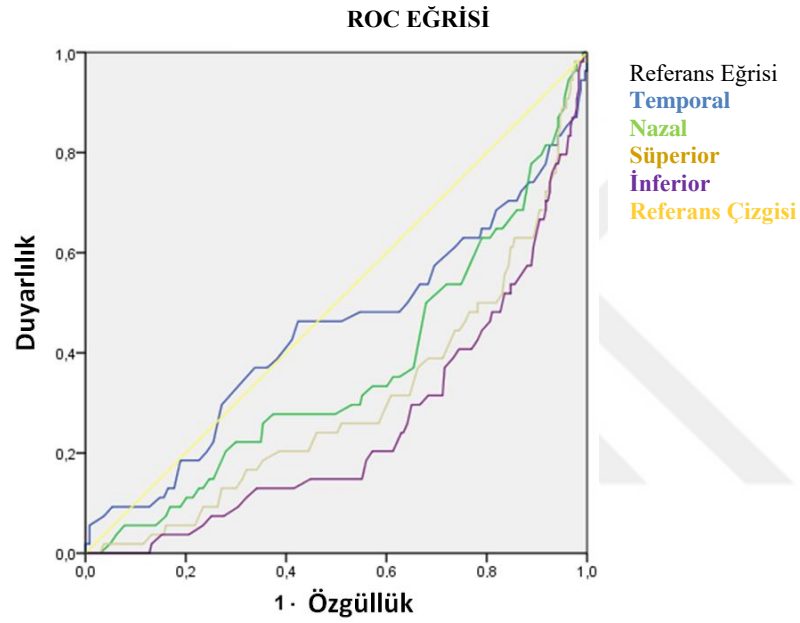
SD: Standart Deviasyon, RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası

Sekonder glokom olgularında ise progresyon gösteren ve göstermeyen gruplarda ilk başvuru RSLT tetkiki açısından progresyon tahmini yapmada tüm kadrarlarda anlamlı fark bulunmuştur (Şekil 4.2) ($p<0.05$).



Şekil 4.2: Sekonder glokom olguları progresif ve nonprogresif grupta ilk başvuru OKT testinde kadrarlardaki RSLT'si ince olgu sayı ve yüzdesi.

Temporal kadranda progresyon gösteren grupta aynı evrede ve ilk başvuru sırasında progresyon göstermeyen gruba göre RSLT kalınlığı daha ince bulunmuştur ($p<0.05$). Progresyon grubunun RSLT testinde olguların %29.6'sında temporal kadranda inceliği mevcutken, progresyon göstermeyen grupta ilk başvuru RSLT testinde olguların %14'ünde temporal kadranda RSLT inceliği tespit edilmiştir (Şekil 4.3). Progresyon grubunun ortalama temporal kadranda kalınlığı $67.96 \pm 20.47 \mu\text{m}$, medyan değer $67.50 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Progresyon göstermeyen grubun ortalama temporal kadranda kalınlığı $72,02 \pm 14.83 \mu\text{m}$, medyan değer $72 \mu\text{m}$ bulunmuştur (Tablo 4.4).



Şekil 4.3: Sekonder glokom progresif olgularda OKT testinde anlamlı parametrelerin ROC testine göre progresyon tahmini duyarlılık ve özgüllük grafiği.

Tablo 4.4: Sekonder glokom olgularında ortalama ve medyan RSLT değerlerinin normal RSLT değerleri ile ilişkisi

	Progresyon	Nonprogresyon	RSLT Normal Değerleri
Süperior	Ortalama: (101.28) Medyan: (101.50) SD: (28.861)	Ortalama: (120.46) Medyan: (123) SD: (26.504)	$124.16 \pm 17.9 \mu\text{m}$
İnferior	Ortalama: (101) Medyan: (101) SD: (23.145)	Ortalama: (122.16) Medyan: (127) SD: (22.325)	$126.1 \pm 17.8 \mu\text{m}$
Nazal	Ortalama: (66.61) Medyan: (66.50) SD: (16.394)	Ortalama: (74.20) Medyan: (74) SD: (16.039)	$80.9 \pm 19.1 \mu\text{m}$
Temporal	Ortalama: (67.96) Medyan: (67.5) SD: (20.468)	Ortalama: (72.02) Medyan: (72) SD: (14.803)	$69 \pm 12.7 \mu\text{m}$

RSLT nazal kadran açısından değerlendirilirse; progresyon gösteren grupta RSLT kalınlığı daha ince bulunmuştur ($p<0.05$). Progresyon grubunun ilk başvuru RSLT testinde %46.3 olguda nazal kadran inceliği mevcutken, progresyon göstermeyen grupta olguların %25.1'inde nazal kadranda RSLT inceliği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Progresyon grubunda ortalama nazal kadran kalınlığı $66.61 \pm 16.34 \mu\text{m}$, medyan değer $65.50 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Progresyon göstermeyen grubun ortalama nazal kadran kalınlığı $74.20 \pm 16.04 \mu\text{m}$, medyan değeri $74 \mu\text{m}$ bulunmuştur.

Sekonder glokom grubunda süperior kadranda da progresyon gösteren grupta RSLT kalınlığı daha ince bulunmuştur ($p<0.05$). Progresyon grubunun ilk başvuru RSLT testinde %51.9'unda süperior kadran inceliği mevcutken, progresyon göstermeyen grupta olguların %23.5'inde süperior kadran inceliği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Progresyon grubunun ortalama süperior kadran kalınlığı $101.28 \pm 28.87 \mu\text{m}$, medyan değer $101.50 \mu\text{m}$ 'dir. Progresyon göstermeyen grubun ortalama süperior kadran kalınlığı $120.46 \pm 26.5 \mu\text{m}$, medyan değeri ise $123 \mu\text{m}$ bulunmuştur.

Anlamli çıkan parametrelerden bir diğeri inferior kadrandır. Progresyon gösteren grupta RSLT inferior kadran kalınlığı daha ince bulunmuştur ($p<0.05$). Progresyon grubunun ilk başvuru RSLT testinde %59.3'ünde inferior kadran inceliği mevcutken, progresyon göstermeyen grupta olguların %24.3'inde inferior kadran inceliği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Progresyon grubunda ortalama inferior kadran kalınlığı $101 \pm 23.14 \mu\text{m}$, medyan değer $101 \mu\text{m}$ 'dir. Progresyon göstermeyen grubun ortalama inferior kadran kalınlığı $122.16 \pm 22.32 \mu\text{m}$, medyan değeri $127 \mu\text{m}$ bulunmuştur.

Bu olgularda ilk başvuru OKT tetkikinde progresif ve nonprogresif grupta anlamli parametrelerin medyan değerleri kesim nokası (cut off) olarak alınmıştır. Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisinde eğri altında kalan alan süperior kadranda 0.303, inferior kadranda 0.253, temporal kadranda 0.442 ve nazal kadranda 0.363 olarak bulunmuştur. Sekonder glokom olguları progresyon gösteren olgularda progresyon tahmini açısından RSLT medyan değerleri kesim nokası (cut off) kabul edildiğinde süperior kadranda medyan değer $101.5 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Progresyon tahmini açısından bu kesim nokasında duyarlılık %50, özgüllük ise %20 bulunmuştur. Inferior kadranda medyan değer $101 \mu\text{m}$ bulunmuştur. Kesim nokası kabul edildiğinde duyarlılık %52, özgüllük ise %17.3 bulunmuştur. Nazal kadranda

medyan değer 66.5 µm bulunmuştur. Bu kesim noktasında progresyon tahmini açısından duyarlılığı %37, özgüllük ise %34,6 bulunmuştur. Temporal kadranda medyan değer 67.5 µm bulunmuştur. Bu nokta kesim noktası kabul edildiğinde testin duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %35,8'dir (Şekil 4.3).

4.2. PRİMER GLOKOM ve SEKONDER GLOKOM OLGULARINDA PROGRESYON TAHMİNİNDE HRT DEĞERLENDİRMESİ

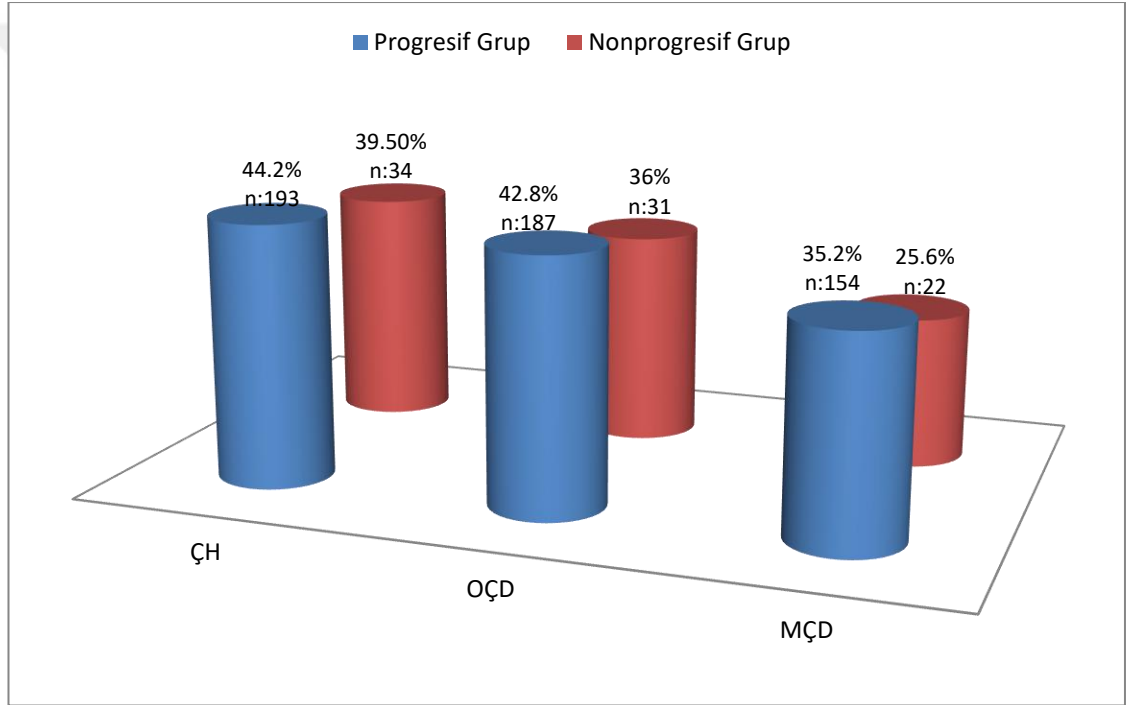
Primer glokom olgularında HRT testinde; Disk Alanı (DA), Çukurluk Alanı (ÇA), Rim Alanı (RA), Rim Hacmi (RH), Çukurluk/Disk Alanı Oranı (ÇDAO), Lineer Çukurluk/Disk Alanı Oranı (LÇDAR), Çukurluk Biçim Ölçümü (ÇBÖ), Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı (ORSLTK) ve Retina Sinir Lifi Tabakası Çapraz Kesit Alanı (RSLTÇKA) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Fakat Çukurluk Hacmi (ÇH), Ortalama Çukurluk Derinliği (OÇD), Maksimum Çukurluk Derinliği (MÇD) değerlerinde primer glokom olguları progresyon gösteren ve göstermeyen grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4.5) ($p<0.05$).

Tablo 4.5: Primer Glokom olgularında HRT testinde anlamlı bulunan ($p<0.05$) değerlerin normal aralık ile ilişkisi.

	Progresyon	Nonprogresyon	Normal Değerler
ÇH	Ortalama: (0.18) Medyan: (0.1) SD: (0.177)	Ortalama: (0.25) Medyan: (0.16) SD: (0.302)	-0.01 – 0.18mm ³
OÇD	Ortalama: (0.25) Medyan: (0.23) SD: (0.177)	Ortalama: (0.29) Medyan: (0.26) SD: (0.202)	0.1 – 0.27mm
MÇD	Ortalama: (0.62) Medyan: (0.59) SD: (0.244)	Ortalama: (0.7) Medyan: (0.67) SD: (0.273)	0.32 – 0.37mm

Primer glokom olguları progresif ve nonprogresif grupta ilk başvuru anında çekilen HRT testinde ÇH açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Nonprogresif grupta 193 (%44.2) olguda ÇH artışı mevcuttur. 244 (%55.8) olguda ise ÇH normal aralıktadır. Progresif grupta ise 34 (%39.5) olguda çukur hacmi artışı mevcutken 52 olguda (%60.5) normal aralıktadır. Progresif grupta ise 34 (%39.5) olguda ÇH artışı mevcutken 52 (%60.5) olguda ÇH normal aralıktadır. Nonprogresif grupta ortalama çukurluk hacmi $0,25 \pm 0.3 \text{ mm}^3$, medyan değer ise 0.16 mm^3 'dür. Standart sapma 0.302 bulunmuştur. Progresif grupta ise ortalama çukurluk hacmi $0.18 \pm 0.18 \text{ mm}^3$, medyan değer ise $0,1 \text{ mm}^3$ bulunmuştur (Şekil 4.4).

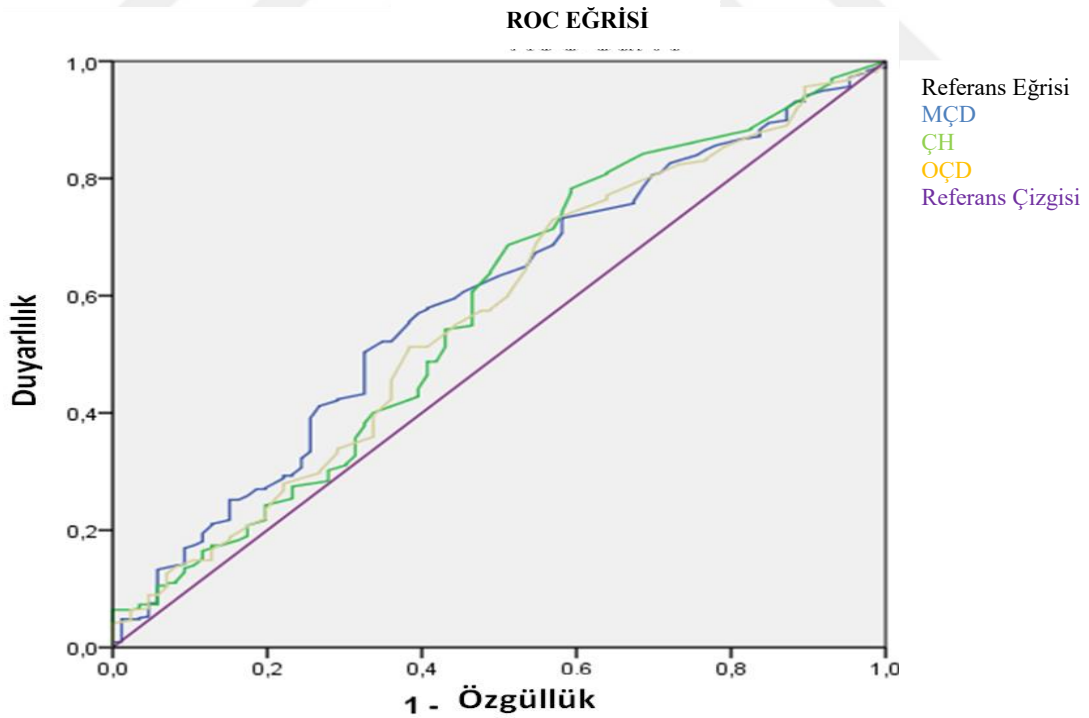


Şekil 4.4: Primer glokom olguları progresif ve nonprogresif grupta HRT testinde ÇH, OÇD ve MÇD değerleri yüksek olgu sayısı ve yüzdesi.

Gruplar arasında anlamlı çıkan bir diğer parametre OÇD'dir ($p<0.05$). Nonprogresif grupta 437 olgunun 187'sinde (%42.8) OÇD artışı saptanırken, progresif grupta 86 olgunun 31'inde (%36) OÇD artışı mevcuttur. Nonprogresif grupta ortalama OÇD $0.29 \pm 0.2 \text{ mm}$, medyan değer ise 0.26 mm bulunmuştur. Progresif grupta ise ortalama OÇD $0,25 \pm 0.18 \text{ mm}$, medyan değer ise 0.23 mm 'dir.

İlk başvuru anında çekilen HRT testinde Maksimum Çukurluk Derinliği (MÇD) açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Nonprogresif grupta 437 olgunun 154'ünde (%35.2) MÇD artışı saptanırken, progresif grupta 86 olgunun 22'sinde (%25.6) artış mevcuttur. Nonprogresif grupta ortalama MÇD 0.7 ± 0.27 mm, medyan değer ise 0.67 mm'dir. Progresif grupta ise ortalama MÇD 0.62 ± 0.24 mm, medyan değer ise 0.59 mm'dir.

Bu olgularda anlamlı parametrelerin medyan değerleri kesim nokası (cut off) olarak alınmıştır. ROC eğrisinde eğri altında kalan alan ÇH testinde 0.577, OÇD testinde 0.568 ve MÇD testinde ise 0.591 bulunmuştur. Progresif olgularda ilk başvuru HRT testinde ÇH açısından medyan değer 0.1 bulunmuştur. Bu değer noktasında bu parametrenin duyarlılığı %69, özgüllüğü ise %49 dur. Aynı şekilde OÇD açısından medyan değer 0.23 bulunmuştur. Bu kesim noktasında progresyon tahmini açısından testin duyarlılığı %60, özgüllüğü ise %49 bulunmuştur. MÇD açısından ise medyan değer 0.59 bulunmuştur. Bu kesim noktasında ise testin duyarlılığı %63, özgüllüğü ise %50 bulunmuştur (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Primer Glokom Progresif olgularda anlamlı testlerin ROC testine göre progresyon tahmini duyarlılık ve özgüllük grafiği.

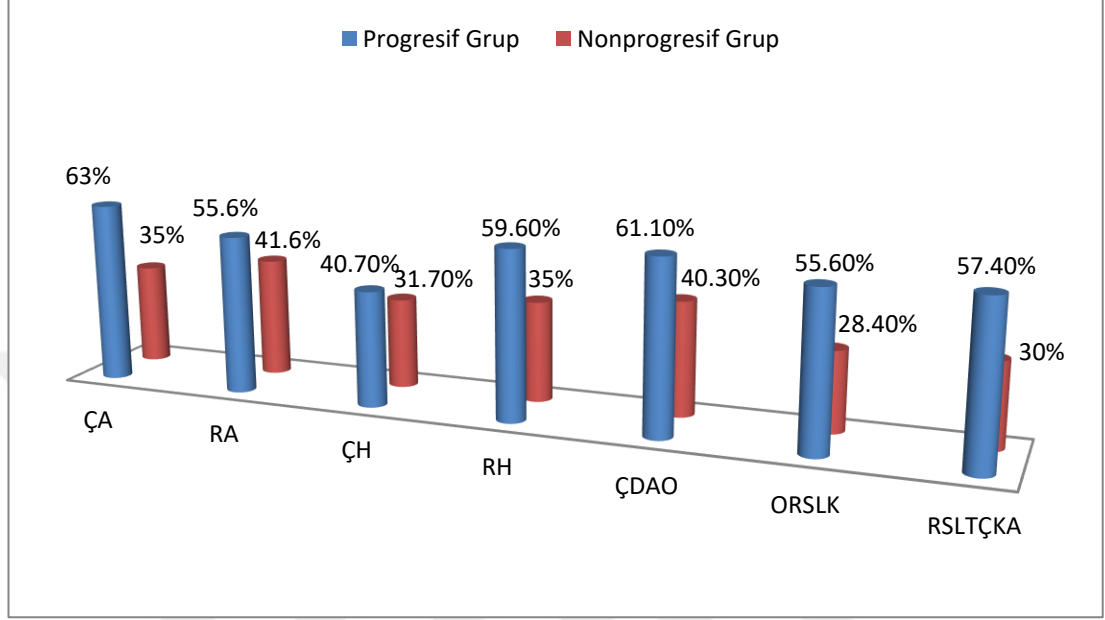
Sekonder glokom grubunda HRT testinde ÇA, RA, ÇH, RV, ÇDAO, ORSLTK, RSLTÇKA parametrelerinde progresyon gösteren grup ile göstermeyen grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Sekonder Glokom olgularında HRT testinde anlamlı bulunan ($p<0.05$) değerlerin normal aralık ile ilişkisi.

	Progresyon	Nonprogresyon	Normal Değerler
ÇA	Ortalama: (0.79) Medyan: (0.8) SD: (0.439)	Ortalama: (0.58) Medyan: (0.47) SD: (0.444)	0.11 – 0.68 mm ²
RA	Ortalama: (1.26) Medyan: (1.26) SD: (0.387)	Ortalama: (1.42) Medyan: (1.41) SD: (0.401)	1.31 – 1.96 mm ²
ÇH	Ortalama: (0.24) Medyan: (0.17) SD: (0.39)	Ortalama: (0.16) Medyan: (0.08) SD: (0.229)	-0.01 – 0.18 mm ³
RH	Ortalama: (0.3) Medyan: (0.28) SD: (0.171)	Ortalama: (0.38) Medyan: (0.34) SD: (0.208)	0.3 – 0.6 mm ³
ÇDAO	Ortalama: (0.42) Medyan: (0.39) SD: (0.358)	Ortalama: (0.29) Medyan: (0.26) SD: (0.236)	0.07 – 0.3
ORSLTK	Ortalama: (0.19) Medyan: (0.19) SD: (0.136)	Ortalama: (0.25) Medyan: (0.23) SD: (0.163)	0.2 – 0.32 mm
RSLTÇKA	Ortalama: (0.85) Medyan: (0.89) SD: (0.408)	Ortalama: (1.12) Medyan: (1.11) SD: (0.399)	0.99 – 1.66 mm ²

Sekonder glokom olguları progresif ve nonprogresif grupta ilk başvuru anında çekilen HRT testinde Çukurluk Alanı (ÇA) açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Nonprogresif grupta 85 (%35) olguda ÇA artışı mevcuttur. 126 (%51.9) olguda ise ÇA normal aralıktadır. Progresif grupta 34 (%63) olguda ÇA

artışı mevcut iken 20 (%37) olguda normal aralıktadır (Şekil 4.6). Nonprogresif grupta ortalama ÇA $0.58 \pm 0.44 \text{ mm}^2$, medyan değer ise 0.47 mm^2 'dir. Progresif grupta ise ortalama çukurluk alanı $0.79 \pm 0.44 \text{ mm}^2$, medyan değer ise 0.8 mm^2 'dir.



Şekil 4.6: Sekonder glokom olguları progresif ve nonprogresif grupta HRT testinde ÇA, RA, ÇH, RV, ÇDAO, ORSLTK ve RSLTÇKA değerleri yüksek ve/veya düşük olgu yüzdesi.

Bir diğer anlamlı parametre Rim Alanı (RA)'dır ($p < 0.05$). Nonprogresif grupta 101 (%41.6) olguda RA'da azalma mevcuttur. 123 (%50.6) olguda ise RA normal aralıktadır. Progresif grupta 30 (%55.6) olguda RA'da azalma mevcutken 23 (%42.6) olguda normal aralıktadır. Nonprogresif grupta ortalama rim alanı $1.42 \pm 0.4 \text{ mm}^2$, medyan değer ise 1.41 mm^2 'dir. Progresif grupta ise ortalama RA $1.26 \pm 0.39 \text{ mm}^2$, medyan değer ise 1.26 mm^2 'dir.

Gruplar arasındaki anlamlı parametrelerden biri de Çukurluk Hacmi (ÇH)'dir ($p < 0.05$). Nonprogresif grupta 77 (%31.7) olguda ÇH artışı mevcuttur. 166 (%68.3) olguda normal aralıktadır. Progresif grupta ise 22 (%40.7) olguda ÇH artışı mevcutken 32 (%59.3) olguda normal aralıktadır. Nonprogresif grupta ortalama çukurluk hacmi $0.16 \pm 0.23 \text{ mm}^3$, medyan değer ise 0.08 mm^3 'dür. Progresif grupta ise ortalama çukurluk hacmi $0.24 \pm 0.4 \text{ mm}^3$, medyan değer ise 0.17 mm^3 'dür.

Progresif ve nonprogresif grupta ilk başvuru anında çekilen HRT testinde Rim Hacmi (RH) açısından da anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Nonprogresif grupta 86 (%35.4) olguda RH' de azalma mevcuttur. 129 (%53.1) olguda ise normal aralıktadır. Progresif grupta ise 32 (%59.6) olguda RH azalma mevcutken 20 (%37) olguda normal aralıktadır. Nonprogresif grupta ortalama RH $0.38 \pm 0.21 \text{ mm}^3$, medyan değer ise 0.34 mm^3 'dür. Progresif grupta ortalama RH $0.3 \pm 0.1 \text{ mm}^3$, medyan değer ise 0.28 mm^3 'dür.

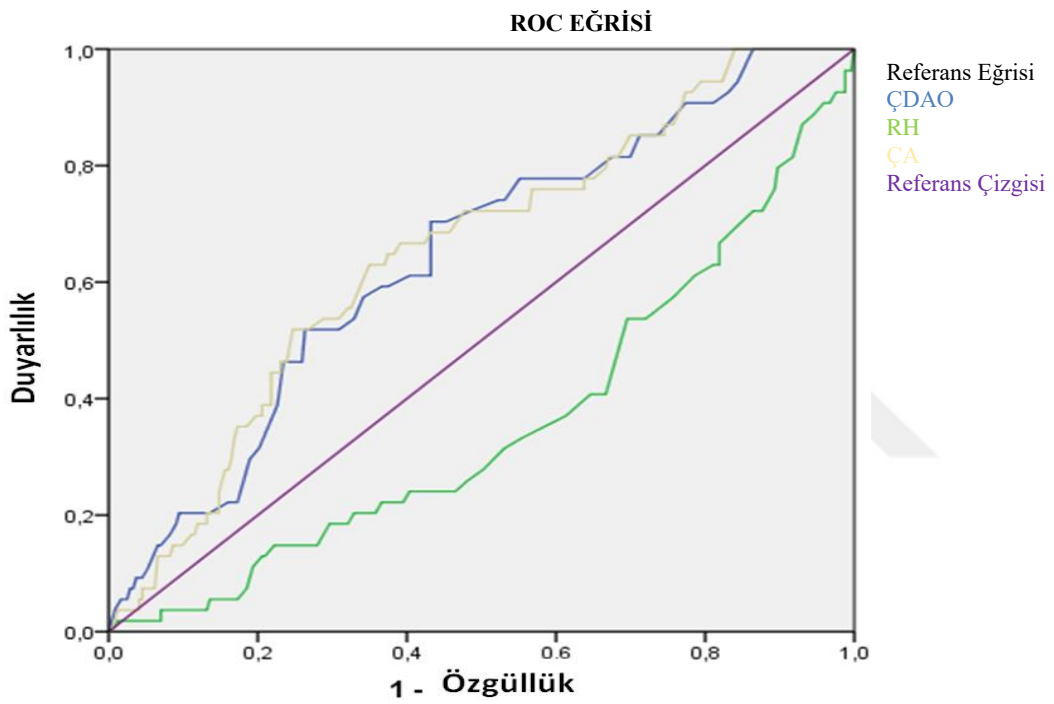
Progresyon tahmininde HRT testinde anlamlı çıkan parametrelerden biri ise Çukurluk Disk Alanı Oranı (ÇDAO)'dur ($p<0.05$). Nonprogresif grupta 98 (%40.3) olguda ÇDAO'da artış mevcuttur. 116 (%47.7) olguda ise normal aralıktadır. Progresif grupta 33 (%61.1) olguda ÇDAO' da artış mevcutken 21 (%38.9) olguda normal aralıktadır. Nonprogresif grupta ortalama çukurluk disk alanı oranı 0.29 ± 0.24 , medyan değer ise 0.26'dır. Progresif grupta ise ortalama çukurluk disk alanı oranı 0.42 ± 0.36 , medyan değer ise 0.39'dur.

Ortalama Retina Sinir Lifi Kalınlığı (ORSLK) açısından da anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Nonprogresif grupta 69 (%28.4) olguda ORSLK' da azalma mevcuttur. 146 (%60.1) olguda ise normal aralıktadır. Progresif grupta 30 (%55.6) olguda ORSLK azalma mevcutken 22 (%40.7) olguda normal aralıktadır. Nonprogresif grupta ORSLK kalınlığı $0.25 \pm 0.16 \text{ mm}$, medyan değer ise 0.23 mm'dir. Progresif grupta ise ortalama retina sinir lifi kalınlığı $0.19 \pm 0.14 \text{ mm}$, medyan değer ise 0.19 mm'dir.

HRT testinde gruplar arasında anlamlı çıkan son parametre ise Retina Sinir Lifi Tabakası Çapraz Kesit Alanı (RSLÇKA)'dır ($p<0.05$). Nonprogresif grupta 73 (%30) olguda RSLÇKA'da azalma mevcuttur. 151 (%62,1) olguda ise normal aralıktadır. Progresif grupta ise 31 (%57.4) olguda RSLÇKA' da azalma mevcutken 22 (%40.7) olguda normal aralıktadır. Nonprogresif grupta retina sinir lifi tabakası çapraz kesit alanı $1.12 \pm 0.4 \text{ mm}^2$, medyan değer ise 1.11 mm^2 'dir. Progresif grupta ise RSLÇKA $0,85 \pm 0.41 \text{ mm}^2$, medyan değer ise 0.89 mm^2 'dir.

Bu olgularda sekonder glokom progresif grupta anlamlı parametrelerin medyan değerleri kesim nokası (cut off) olarak alınmıştır. Toplam yedi parametrede progresyon tahmininde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Progresyon tahmininde istatistiksel güç olarak anlamlı olan ilk üç sırada yer alan parametrelerin duyarlılık ve

özgüllüğü araştırılmıştır. Bu testler sırasıyla ÇA, ÇDAO ve RH'dir. ROC eğrisinde eğri altında kalan alan ÇA da 0.650, ÇDAO'da 0.643 ve RH de ise 0.359'dur. ÇA parametresinde kesim noktası medyan değer olan 0.8 olarak kabul edildiğinde progresyon tahmini açısından testin duyarlılığı %51.9 ve özgüllüğü %76'dır. ÇDAO parametresinde kesim noktası medyan değer olan 0.39 kabul edildiğinde testin duyarlılığı %51.9 ve özgüllüğü ise %74 tür. RH parametresinde progresif grupta 0.28 olan medyan değer kesim noktası olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı %53.7 ve özgüllüğü ise %30.5 bulunmuştur (Şekil 4.7).



Şekil 4.7: Sekonder glokom progresif olgularda duyarlılık oranı en yüksek 3 testin ROC eğrisine göre progresyon tahmininde duyarlılık ve özgüllük grafiği.

5. TARTIŞMA

Glokom retina sinir lifi kaybı neticesinde görme alanı defektine yol açan bir optik nöropatidir. Her ne kadar artmış GİB glokomatöz görme alanı defektinde en önemli sorumlu faktör olarak bilinse de 1857 yılında von Graefe tarafından GİB yüksekliği olmadığı halde glokomatöz görme alanı defektlerinin oluşabileceğinin gösterilmesi yeni bir bakış açısı meydana getirmiştir. Bu nedenle glokom takibinde sadece GİB takibi yetersiz kalmış ve ilerleyen teknolojik gelişmelerle birlikte görme alanı defektlerini saptayabilen görme alanı cihazları, retina sinir lifi ve optik sinir başındaki değişiklikleri objektif olarak tespit edebilen OKT ve HRT cihazları glokom takibinde tıpkı GİB ölçümü gibi rutin kullanılır hale gelmiştir. Dünyada geniş bir insan grubunu etkilemesi ve genellikle tanı konduğu anda görme alanı defektinin oluşmuş olması ve bu defektinde geri dönüşümsüz olması sebebiyle glokom hastalığında erken tanı ve progresyon tahmini çok önemlidir. Görme alanı testi ile retinadaki bazı noktaların duyarlılığı subjektif olarak, OKT ile retina sinir lifi tabakası analizi ve HRT ile de optik sinir başı analizi objektif olarak yapılmaktadır. Dolayısıyla her üç testte de ayrı anatomik noktalar değerlendirilmektedir. Bu nedenle bu testler progresyon analizi yaparken aynı verileri kullanmamaktadır. Bu sebeple progresyon tahmininde her üç testin olasılık ihtimalinin birlikte değerlendirilmesi çok önemlidir.

Glokom progresyonunu erken dönemde belirlemek tedavi protokolü açısından çok önemlidir. Çünkü erken evrelerde yapılan etkin tedavi yöntemleriyle hasar en az seviyeye düşürülebilir. Görme alanı defektlerinin tespit edilebilmesi için retina sinir lifi tabakasında ilgili bölgede %40 oranında sinir lifi kaybı olması gerektiği bilgisi göz önüne alınacak olursa progresif olguları erken tespit etme veya tahmin etmenin önemi aşikardır. Belli bir takip süresinde hem görme alanı hem OKT hem de HRT ile progresyon analizleri yapılabilmektedir. Ancak bu takip sürecinde de hali hazırda geri dönüşümü olmayan nöropati oluşmaktadır. Günümüzde ister glokom şüphesi nedeniyle takibe alınmış ve glokomatöz değişiklik riskini belirten yöntem isterse de glokom tanısıyla takibe alınmış fakat belli zaman sonrasında hastalığın gidişatı ile ilgili risk analizi yapabilen rasyonel bir yöntem yoktur. Glokom olgularının sayısı ortalama yaşam beklentisi ile birlikte gün geçtikçe artmaktadır.

Sonuçta geniş bir hasta popülasyonuna sahip olması, tanı konduğu anda çok sayıda olguda absöü görme kaybı izlenmesi glokomun erken tanı ve progresyon takibinin önemini artırmaktadır.

Tham ve ark.'ları (88) yaptıkları bir çalışmada dünya genelinde glokom prevalansını 40-80 yaş arasında %3,54 olarak bulmuşlardır. Aynı yaş grubunda 2013 yılında 64,3 milyon olan glokom hastası sayısının 2020 yılında 76 milyona, 2040 yılında ise 111,8 milyona çıkacağını tahmin etmektedirler. Aynı çalışmada PAAG glokom görülme sıklığının erkek popülasyonunda daha fazla görüldüğü ifade edilmiştir. Cook ve ark.'ları (8) ise yaptıkları çalışmada kadınların %55 AAG'da, %70 AKG da ve %59 oranında da tüm glokom tiplerinde daha çok etkilendiğini ifade etmektedir. Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen olgularda primer glokom grubunda %62,5 oranında, sekonder glokom grubunda %52,2 oranında ve tüm glokom tiplerinde de %58,8 oranında kadın popülasyonunda daha çok glokom görüldüğü bulunmuştur.

Yoon ve ark.'ları (89) yaptıkları çalışmada progresyon gösteren NBG hastalarında SAP, OKT ve HRT testlerinde anlamlı değişiklik gösteren parametreleri göstermeyi amaçlamışlardır. Takipleri sırasında kırmızıdan yoksun renkli fundus fotoğrafında lokalize RSLT defekti gösteren olgular, SAP'da temel alınan görme alanı defektine göre en az iki komşu noktada 10 dB'den fazla kayıp noktalar, nazal meridyeni geçmemek şartıyla, OKT de 20 µm'den fazla kayıp, HRT testinde de topografik değişiklikler progresyon kabul edilmiştir. Böylece beş yıl takip ettikleri olguların 47'si progresyon grubunu oluşturmuştur. Bu 47 olgudan SAP ile 27 (%57) olgu, OKT ile 19 (%40) ve HRT ile de 17 (%36) olgu progresyon göstermiştir. Erken evre glokom (MD > -6 dB) olgularında daha duyarlıdan aza doğru sırasıyla SAP, HRT, OKT, orta evre glokom (-6 dB < MD < -12 dB) olgularında duyarlıdan daha az duyarlıya doğru sırasıyla OKT, SAP ve HRT, ileri evre glokom olgularında ise (-12 dB < MD) duyarlıdan aza doğru sırasıyla SAP, OKT ve HRT duyarlı bulunmuştur. SAP' da MD ve PSD, OKT testinde ortalama RSLT ve inferior kadran, HRT testinde ise RA, RH ve ÇDAO progresyon tespitinde anlamlı parametreler olarak ifade edilmiştir. Görüldüğü gibi glokom olgularında progresyon tespitinde birçok farklı testte birçok farklı parametreler kullanılsa dahi herhangi bir testi altın standart olarak kabul etmek zordur. Glokom evrelerinde dahi test duyarlılığı progresyon tespitinde

değişmektedir. Dolayısıyla glokom olgularında hastayla ilk karşılaştığında progreyon tahmini yapmanın daha da karmaşık olduğu açıktır. Bizim çalışmamızda da başlangıç evrede primer glokom olgularında HRT testinde ÇH, OÇD, MÇD, sekonder glokom olgularında OKT testinde sırasıyla en duyarlı inferior ve süperior kadran inceliği, HRT testinde de RH, ÇA ve ÇDAO parametreleri ilk başvuru testinde de progresyon göstermeyen olgulardan istatistiksel olarak farklılık göstermiştir. Fakat bizim çalışmamızda progresyon grubu Humphrey görme alanı cihazı 2’de ki mevcut olan Guided Progression Analysis (GPA) programı ile oluşturulmuştur. Bu çalışmada OKT de inferior kadran, HRT de RA, RH, ÇDAO 5 yıllık takipte progresyon tespiti açısından anlamlı bulunurken bizim çalışmamızda da ilk başvuru testinden itibaren progresyon tahmini açısından anlamlı bulunmuştur.

Zang ve ark.’ları (90) ilk vizite OKT tetkiki ile preperimetrik glokom olgularında görme alanı defektine dönüşümü tahmin etmeye çalıştıkları çalışmalarında 513 gözün 41 ± 23 ay takiplerinde 55’inde görme alanı defekti dönüşümü meydana gelmiştir. İlk vizitte RSLT inferior kadranda anlamlı değişiklik olan olgularla perimetrik glokoma dönüşme arasında ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sekonder glokom olgularında RSLT inferior kadran değişikliği progresyon tahmininde en duyarlı (%52) parametre olarak bulunmuştur.

Lalezary ve ark’ları (91) yaptıkları prospektif bir çalışmada glokom şüphesi tanısıyla takipli olgularda ilk başvuru OKT tetkikini değerlendirerek glokomatöz değişikliğe dönüşme tahmini yapmaya çalışmışlardır. 4,2 yıllık takip süresi sonunda 23 gözde glokomatöz değişiklik oluşurken, 91 olguda değişiklik oluşmamıştır. Glokomatöz değişiklik tanımlamasını tekrarlayan görme alanı defektleri veya optik sinir başı fotoğrafındaki değişiklik ile tespit etmişlerdir. Glokomatöz değişiklik oluşan grupta ilk başvuru OKT testinde inferior ve süperior kadran değişikliği anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise primer glokom olgularında ilk başvuru OKT testinde progresif seyreden olgularda infeior va nazal kadranda ince tespit edilmiştir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat sekonder glokom olgularında ilk başvuru testinde RSLT’deki herhangi bir kadranda inceliği olanlar daha fazla progresyonla neticelenmiştir. Fakat kadranlar içerisinde en anlamlı olan iki kadran bu yapılan çalışmaya benzer şekilde süperior ve inferior kadrandır.

Sehi ve ark.'ları (92) ilk başvuru OKT, HRT ve tarayıcı lazer polarimetri testlerini kullanarak görme alanı progresyonu tahmini yapmaya çalışmışlardır. Prospektif yapılan bu çalışmada progresyon grubunu SOP testinde aynı görme alanı yarımında iki bitişik noktada bir yılda retinal duyarlılık kaybı >1 dB/yıl olan hastalar oluşturmuştur. Cox regresyon analizi ile pozitif prediktif değer ve hazard oranı ile olasılık hesabı yapılmıştır. HRT testinde Moorfields sınıflaması anlamlı bulunurken, OKT testinde ise azalmış RSLT inferior kadran progresyon gösteren grupta anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise primer glokom grubunda progresyon tahmininde OKT de anlamlı sonuç bulunmamıştır. Fakat sekonder glokom grubunda benzer şekilde ilk başvuruda ince inferior kadran sonrasında progresif seyreden olgularda anlamlı bulunmuştur.

Leung ve ark.'ları (93) glokom progresyonu tahmini açısından OKT ve VFI trend analizi programını korelasyon açısından değerlendirdikleri retrospektif bir çalışmada OKT ile ortalama retina sinir lifi kalınlığı ile takip edildiği zaman 21 gözde progresyon, iki bitişik saat kadranında glomatöz defekt açısından takip edildiği zaman da 22 gözde progresyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu olgularda 14 progresyon gösteren gözü her ikiside tespit ederken, ortalama retina sinir lifi takibi ile iki bitişik saat kadranı takibinde progresyon göstermeyen bir göz, iki bitişik saat kadranı ile de ortalama retina sinir lifi kalınlığı ile progresyon göstermeyen 8 göz ayrıca tespit edilmiştir. Progresyon tespiti yapılan olgularda da inferior kadranda en çok progresyonun görüldüğü ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise primer glokom olgularında progresyon tahmini açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat sekonder glokom olguları üzerinden değerlendirme yapıldığı zaman ilk başvuru OKT testinde inferior kadran inceliği mevcut olan olgular diğer kadrarlarda ince olanlara göre daha fazla progresif seyretmiştir. Ancak bu çalışmada belli sürede birçok kez yapılan test neticesinde inferior kadrandaki incelmenin progresif olanlarda ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise sekonder glokom olgularında ilk vizitte alınan OKT testinde inferior kadranda retina sinir lifi kalınlığı inceyse en yüksek oranda progresif olacağı bulunmuştur.

Suda ve ark.'ları (94) da yaptıkları prospektif longitudinal bir çalışmada glokom hastalığında tanı anından itibaren RSLT değişikliğini tespit etmeye çalıştıkları çalışmalarında, stratus OKT'de süperior kadranda en hızlı progresyonun,

spectralis OKT'de ise inferior kadranda en hızlı progresyonun olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da OKT verilerini yaklaşık %95 oranında stratus OKT verileri oluşturmaktadır. Sekonder glokom olgularında progresyon gösteren grubun ilk başvuru OKT'de %59.3'ünde inferior kadranda %51.9'unda da süperior kadranda incelik tespit edilmiştir. Çalışmamıza göre sekonder glokom olgularında ilk başvuru OKT testinde bu iki kadranda incelik mevcudiyeti progresyon ve tedavi protokolü açısından olguya yaklaşımımızı değiştirebilir.

Dascalu ve ark.'ları (95) yaptıkları prospektif bir çalışmada PAAG olgularında erken glokom tespitinde HRT stereometrik değerlerindeki değişiklikleri bulmayı amaçlamışlardır. Takip sürecinde progresyon gösteren olgularda stereometrik parametrelerdeki başlangıç testten son teste kadar en önemli değişikliğin sırasıyla; rim alanı, Ç/D alanı, lineer Ç/D değişikliği, RH ve RSLT kalınlık değerlerinde olduğunu ifade etmişlerdir. Biz ise sadece ilk başlangıç testinden progresyon olacak olguları tahmin etmeye çalıştığımız bu çalışmada primer glokom olgularında başlangıç testinde progresif olan olgularda olmayanlara göre ÇH, OÇD ve MÇD değerlerinin farklılık gösterdiği tespit ettik. Fakat çalışmamızda şaşırtıcı şekilde ÇH, OÇD ve MÇD değerleri progresif grupta progresyon göstermeyen gruba göre medyan değerleri normal aralığa daha yakın bulundu. Beklenenin aksine nonprogresif grupta bu parametreler ilk başvuru HRT testinde daha patolojik bulunmuştur. Bunu açıklayan bir faktör ilk başvuru anında daha patolojik değerleri olan olgular daha agresif tedavi protokolüne alınmış olabilir. Bir diğer faktör de ilk tanı testi normal aralığa daha yakın ve belki daha semptomatik olup erken tanı alan veya belki de çabuk hekime ulaştıran olgularda hastalığın daha agresif seyretmesi neticesinde daha fazla kayıp ve progresyon göstermiş olabilir.

Saarela ve ark.'ları (96) yaptıkları retrospektif bir çalışmada optik sinir başındaki stereoskopik değişiklik ile progresyonu tanımlamışlar ve stereometrik parametreler ile korelasyonunu değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Progresif olgularda en önemli değişikliğin ÇDAO parametresinde meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Lineer diskriminant analizine göre sırasıyla ÇDAO, horizontal ÇDAO ve OÇD parametrelerini optik sinir başı fotoğrafı temelinde progresyon gösteren olgularda korele bulmuşlardır. ROC testinde eğri altında kalan alan en fazla vertikal ÇDAO da 0,726 bulunmuştur. Lineer diskriminant analizine göre de bu parametrenin duyarlılığı

%65, özgülüğü ise %69 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da primer glokom olgularında GPA programına göre progresyon temelinde primer glokom olgularında ÇH, OÇD ve MÇD parametrelerinde korelasyon tespit edilmiştir. Bu parametrelerin progresyon tahmininde ÇH'nin duyarlılığı %69, özgülüğü ise %49 bulunmuştur. OÇD'nin duyarlılığı %60, özgülüğü ise %49 bulunmuştur. MÇD'nin duyarlılığı %63, özgülüğü ise %50 bulunmuştur. Sekonder glokom olgularında ise toplamda yedi parametre anlamlı bulunmuştur. Sırasıyla en iyi progresyon tahmini yapan ilk üç parametre ÇA, ÇDAO, RH' dir. ÇA'nın progresyon tahmininde duyarlılığı %51.9 ve özgülüğü %76'dır. ÇDAO'nun duyarlılığı %51.9 ve özgülüğü ise %74' tür. RH'nin ise duyarlılığı %53.7 ve özgülüğü ise %30.5 bulunmuştur.

Primer glokom olgularında ilk başvuru HRT testine göre progresyon tahmini yapmada ÇH, OÇD MÇD parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat bu parametreler değerlendirildiğinde progresyon göstermeyen grupta progresyon gösteren gruptan daha negatif (glokomatöz) çıkmıştır. Bu durum tezat gibi görünmektedir. Fakat progresyon göstermeyen grupta, başlangıçtaki bu daha patolojik parametreler beş yıllık takipte değişikliğe uğramamıştır. Progresyon grubunda ise başlangıç parametreleri her ne kadar görece daha iyi gibi gözükse de beş yıllık süreçte bu parametreler glokomatöz yönde bozulmuş ve progresyon meydana gelmiştir. Bu duruma; progresyon göstermeyen olgularda başlangıç parametrelerinin daha glokomatöz olması nedeniyle daha yakın takibe alınması, hedef göz içi basıncının daha düşük seviyelere planlanması ve daha etkin medikal ve cerrahi tedavilerin uygulanmış olması neden olmuş olabilir. Buna ek olarak hastalığın doğal seyri gereği progresyon gösteren ve göstermeyen grupta hali hazırdaki kayıp oluşmuş ve durağanlaşmış olabilir.

Çalışmamızda progresyon grupları ilk başvuru SAP testleri ve beş yıl sonraki SAP testleri değerlendirilerek GPA programına göre oluşturulmuştur. Medikal ve cerrahi tedaviler bir bütün olarak değerlendirilmiştir. Çünkü çalışmamızda ana hedef ilk başvuru OKT ve HRT testini kullanarak progresyon tahmini yapmak olduğu için beşinci yılki son durum değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

Glokom kronik dönemde progresif olabilen ve/veya stabil seyreden bir optik nöropatidir. Bu bağlamda glokoma bağlı görme alanı defekti oluşmakta ve takiplerinde bu defekt ya stabil kalmakta yada ilerleyici şekilde görme alanı defekti artmaktadır. Görme alanındaki defekt artışı, fonksiyonel değişiklikler olarak adlandırılır ve progresyonu tanımlar.

Görme alanı takibinde kullanılan Humphrey Görme Alanı testi subjektif bir testtir. Optik sinir başı analizinde ve retina sinir lifi kalınlığı analizinde kullanılan OKT ve HRT ise objektif testlerdir. Bu üç testin ortak özelliklerinden biri belli takip süresinden ve belli sayıdaki test miktarından sonra glokom progresyonu açısından değerlendirme yapabilmekte ve gelecekte hastalığın seyri hakkında da klinisyenlere fikir verebilmektedir. Fakat bu üç testin de yine bir ortak özelliği ilk vizitte, ilk test parametrelerini kullanarak hastalığın seyri ile ilgili olasılık hesabı yapmadığı söylenebilir. Biz bu çalışmada test parametrelerinden faydalanarak progresyon tahmini yapmayı amaçladık.

Progresyon tahmininde primer glokom olgularında başvuru anında çekilen OKT testinde progresyon gösteren grup ile göstermeyen grupta temporal, nazal, süperior, inferior kadranlarda anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat ilk çekilen HRT testinde progresyon tahmini yapabilecek parametreler mevcuttur. Bunlar: ÇH, OÇD, MÇD değerleridir. Bu üç parametrede optik sinir başı çukurluk analizi sonucunu gösteren değerlerdir. Progresyon gösteren grupta her üç parametrede normal aralığa daha yakındır. Bir diğer ifadeyle ilk başvuru anında optik sinir başı çukurluk analizinin daha az patolojik olduğu olgular 5 yıllık süreçte daha fazla progresyon eğilimindedir. Progresyon göstermeyen olgularda ilk başvuru HRT testinde optik sinir başı çukurluk analizinde kullanılan bu üç test daha fazla patolojik saptanmıştır.

Sekonder glokom olgularında ise hem OKT testinde hem de HRT testinde progresyon tahmini açısından anlamlı parametreler mevcuttur. İlk başvuru OKT testinde herhangi bir kadranlarda retina sinir lifi kalınlığı daha ince olan olgular daha fazla progresif seyretmiştir. Fakat progresyon tahmini yapmada testin duyarlılığı ve özgüllüğü açısından kadranlar arasından farklılıklar mevcuttur. HRT testinde ise ÇA, ÇH, RA, RV, ÇDAO, ORSLTK ve RSLTÇKA parametrelerinde istatistiksel açıdan

gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur. Progresyon tahmininde duyarlılık ve özgülük açısından ilk üç sırada yer alan ÇA, ÇDAO ve RH parametreleri diğer parametrelere göre daha fazla anlamlı bulunmuştur.

Bu bilgilerimiz ışığında; primer glokom olgularında HRT, sekonder glokom olgularında ise hem OKT hem de HRT testindeki bazı parametreler olguyla ilk karşılaştığımız andan itibaren progresyon tahmini açısından fikir verebilir. Hem OKT hem de HRT testinde progresyon tahmini yapabilen parametreler yeni bir hesaplama yöntemiyle daha rasyonel hale getirilebilir. Bu sayede progresyon riski daha fazla olan olgularda hedef göz içi basıncı belirlenmesi ve bu hedefe ulaşma süresi yeniden gözden geçirilebilir. Böylece olguya özgü hem tıbbi hem de cerrahi tedavilerde farklı yaklaşımlar gündeme gelebilir.

KAYNAKLAR

1. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *British Journal of Ophthalmology*. 1996;80:389-93.
2. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom*. 2017;10(2):71-8.
3. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in retinal and eye research*. 2002;21(4):359-93.
4. Mantravadi AV, Vadhar N. Glaucoma. *Prim Care*. 2015;42(3):437-49.
5. Jost BJ, Tin, A., Rupert, R. B., Alain, M. B., Robert, R., Songhomitra, P.-J. Glaucoma. *The Lancet*. 31 May 2017.
6. Turaçlı ME. Açık açılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology*. 2004;13(1):1-5.
7. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(3):262-7.
8. Cook C, Foster P. Epidemiology of glaucoma: what's new? *Can J Ophthalmol*. 2012;47(3):223-6.
9. Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of Glaucoma. *Ophthalmology*. 99(10):1499-504.
10. Voogd S, Ikram, M. K., Wolfs, R. C. W., Jansonius, N. M., Hofman, A., Paulus, T. V. M. J. Incidence of Open-Angle Glaucoma in a General Elderly Population. *Ophthalmology*. 2005;112(9):1487-93.
11. Mukesh BN, McCarty, C. A., Rait, J. L., Taylor, H.R. Five-year incidence of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2002;109(6):1047-51.
12. Yavaş GF, Küsbeci T, Şanlı M, Toprak D, Ermiş SS, İnan ÜÜ, et al. Türkiye'nin Batısında Primer Açık Açılı Glokom için Risk Faktörleri. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. 2013;43(2):87-90.
13. Medeiros FA, Weinreb RN. Estimating the Risk of Developing Glaucoma. *The Open Ophthalmology Journal*. 2009;3:50-3.
14. Tripathi RC. The functional morphology of the outflow systems of ocular and cerebrospinal fluids. *Experimental Eye Research*. 1977;25:65-116.

15. Gong H, Tripathi RC, Tripathi BJ. Morphology of the aqueous outflow pathway. *Microscopy research and technique*. 1996;33(4):336-67.
16. Alvarado JA, Betanzos A, Franse-Carman L, Chen J, Gonzalez-Mariscal L. Endothelia of Schlemm's canal and trabecular meshwork: distinct molecular, functional, and anatomic features. *American journal of physiology Cell physiology*. 2004;286(3):C621-34.
17. Toris CB, Koepsell SA, Yablonski ME, Camras CB. Aqueous humor dynamics in ocular hypertensive patients. *Journal of glaucoma*. 2002;11(3):253-8.
18. Johnson M. 'What controls aqueous humour outflow resistance?'. *Experimental Eye Research*. 2006;82(4):545-57.
19. Alvarado JA, Alvarado RG, Yeh RF, Franse-Carman L, Marcellino GR, Brownstein MJ. 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):1500-5.
20. Brad B. Glaucoma. *Kanski's Clinical Ophthalmology A Systematic Approach*. 2016. p. p. 306-94.
21. Stamper RL, Lieberman, M. F., Drake, M.V. Clinical evaluation of the optic nerve head Becker-Shaffer's *Diagnosis and Therapy of the Glaucomas*. p. 154-70.
22. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1988;29(7):1151-8.
23. Jonas JB, Bron. A. M. *Optic Disc Photography in the Diagnosis of Glaucoma*. Glaucoma. 19. p. p. 209-20.
24. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic disk size and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(1):32-49.
25. Mahmood FM, Peter, M. S. *Embryology, Anatomy, and Imaging of the Eye and Orbit*. Head and Neck Imaging, Fifth Edition: 2011. p. p. 527-89.
26. Stamper RL, Lieberman, M. F., Drake, M. V. Optic nerve anatomy and pathophysiology. *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas* 8. p. p. 143-33.

27. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the parapapillary region of the optic nerve head. *Klinika oczna*. 2004;106(1-2 Suppl):279-89.
28. Lesya MS, L. M., Kwon, Y. H. Glaucomatous Visual Field Loss. *Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology* p. p. 2501-12.
29. Kang MH, Yu DY. Distribution pattern of axonal cytoskeleton proteins in the human optic nerve head. *Neural Regen Res*. 2015;10(8):1198-200.
30. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1981;99(1):137-43.
31. Forrester JV, Dick, A.D., McMenamin, P.G., Roberts,F., Pearlman, E. *Anatomy of the eye and orbit The Eye: Basic Sciences in Practice* 4. p. p. 1-102.
32. Marek BM, Harris, A., Siesky, B. Optic Nerve Blood Flow Measurement *Ophthalmology* p. p. 1047-9.
33. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1982;100(1):135-46.
34. Nicolela MT, Drance SM. Various Glaucomatous Optic Nerve Appearances. *Ophthalmology*. 1996;103(4):640-9.
35. Geijssen HC, Greve EL. The spectrum of primary open angle glaucoma. I: Senile sclerotic glaucoma versus high tension glaucoma. *Ophthalmic surgery*. 1987;18(3):207-13.
36. Cho BJ, Park KH. Topographic correlation between beta-zone parapapillary atrophy and retinal nerve fiber layer defect. *Ophthalmology*. 2013;120(3):528-34.
37. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. The Relationship between intraocular pressure and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1125-33 e1-3.
38. Morgan JA. Pathogenesis of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Glaucoma* 2. p. p. 57-66.

39. Golubnitschaja-Labudova O, Liu R, Decker C, Zhu P, Haefliger IO, Flammer J. Altered gene expression in lymphocytes of patients with normal-tension glaucoma. *Current eye research*. 2000;21(5):867-76.
40. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol*. 2007;52 Suppl 2:S162-73.
41. Gupta M, Edward, D. P. *Pathology of Glaucoma Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology*2008. p. p. 3725-35.
42. Gupta N, Ang LC, de Tilly LN, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *The British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(6):674-8.
43. Guo G, Bhat NR. Hypoxia/reoxygenation differentially modulates NF-kappaB activation and iNOS expression in astrocytes and microglia. *Antioxidants & redox signaling*. 2006;8(5-6):911-8.
44. Harris A, Guidoboni G, Arciero JC, Amireskandari A, Tobe LA, Siesky BA. Ocular hemodynamics and glaucoma: the role of mathematical modeling. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(2):139-46.
45. Caprioli J, Coleman AL. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2010;149(5):704-12.
46. Osborne NN, Melena J, Chidlow G, Wood JP. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(10):1252-9.
47. Chrysostomou V, Rezanian F, Trounce IA, Crowston JG. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(1):12-5.
48. Martinez A, Sanchez M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(6):716-22.
49. Satilmis MÜc, Orgül S, Doubler B, Flammer J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *American Journal of Ophthalmology*. 2003;135(5):664-9.
50. Esra Ş. Primer açık açılı glokom ve oküler hipertansiyonda risk faktörlerinin fonksiyonel ve yapısal testlerin değerlendirilmesi 2010.

51. Bordeianu CD. A new classification of glaucomas. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2014;8:1801-17.
52. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):73-127.
53. Ali M, Ramos-Esteban, J.C., Katz, L.J. Clinical Examination of Glaucoma *Ophthalmology* 4. p. p. 1019-28.
54. Prum BE, Jr., Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern((R)) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):P41-p111.
55. Harper R, Reeves B. The sensitivity and specificity of direct ophthalmoscopic optic disc assessment in screening for glaucoma: a multivariate analysis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2000;238(12):949-55.
56. Lascaratos J, Marketos S. A historical outline of Greek ophthalmology from the Hellenistic period up to the establishment of the first universities. *Documenta ophthalmologica Advances in ophthalmology*. 1988;68(1-2):157-69.
57. Johnson CA, Wall M, Thompson HS. A history of perimetry and visual field testing. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2011;88(1):E8-15.
58. Ramchandran RS, Amit A. Sangave, A.A., Feldon, S.E. Visual Fields in Retinal Disease *Ryan's Retina*. 6. p. p. 348-74.
59. Schiefer U, Schiller J, Hart W. Perimetry. In: Schiefer U, Wilhelm H, Hart W, editors. *Clinical Neuro-Ophthalmology: A Practical Guide*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 29-53.
60. Shuba LM, Kwon, Y.H., . Glaucomatous Visual Field Loss. *Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology*. 3. p. p. 2501-12.
61. Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, Singh K, Lee DA, Dueker DK, et al. Automated perimetry: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2002;109(12):2362-74.

62. Bengtsson B, Heijl A, Olsson J. Evaluation of a new threshold visual field strategy, SITA, in normal subjects. Swedish Interactive Thresholding Algorithm. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(2):165-9.
63. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75(4):368-75.
64. Bengtsson B, Heijl A. Evaluation of a new perimetric threshold strategy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(3):268-72.
65. Hudson C, Wild JM, O'Neill EC. Fatigue effects during a single session of automated static threshold perimetry. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1994;35(1):268-80.
66. Bengtsson B, Heijl A. SITA Fast, a new rapid perimetric threshold test. Description of methods and evaluation in patients with manifest and suspect glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998;76(4):431-7.
67. Wild JM, Pacey IE, Hancock SA, Cunliffe IA. Between-algorithm, between-individual differences in normal perimetric sensitivity: full threshold, FASTPAC, and SITA. Swedish Interactive Threshold algorithm. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1999;40(6):1152-61.
68. Tamçelik N. Görme Alanı. *Glokom.* Ankara2003. p. 41-55.
69. Lynn JR, Felman, R.L., Starita, J.R. Principles of perimetry. *The Glaucomas,* St Louis, Mosby,. 11996. p. p. 491-521.
70. Crlin MN. Automated Perimetry. *The Glaucoma* ST Louis, Mosby,. 11996. p. p. 539-615.
71. Ayhan Z. Primer Açık Açılı Glokom, Normal Tansiyonlu Glokom Ve Oküler Hipertansiyonda Görme Alanı, Optik Kohorens Tomografi Ve Heidelberg Retinal Tomografinin Değerlendirilmesi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2010.
72. Artes PH, O'Leary N, Nicolela MT, Chauhan BC, Crabb DP. Visual field progression in glaucoma: what is the specificity of the Guided Progression Analysis? *Ophthalmology.* 2014;121(10):2023-7.
73. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science (New York, NY).* 1991;254(5035):1178-81.

74. Naira Khachatryan N, Bowd, C., Medeiros, F.A., Zangwill, L.M. Optic Disc Imaging Glaucoma Second. p. p. 221-43.
75. Gupta V, Gupta P, Singh R, Dogra MR, Gupta A. Spectral-domain Cirrus high-definition optical coherence tomography is better than time-domain Stratus optical coherence tomography for evaluation of macular pathologic features in uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(6):1018-22.
76. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1996;103(11):1889-98.
77. Wu H, de Boer JF, Chen TC. Diagnostic capability of spectral-domain optical coherence tomography for glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(5):815-26 e2.
78. Monteiro MLR, Leal BC, Moura FC, Vessani RM, Medeiros FA. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements using optical coherence tomography versions 1 and 3 in eyes with band atrophy of the optic nerve and normal controls. *Eye.* 2005;21:16.
79. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Stratus OCT. *Ophthalmology.* 2007;114(6):1046-52.
80. Aydın A. Optik Koherens Tomografinin Glukomda Yeri. *Glukom-Katarakt.* 2007;2:p. 77-82.
81. Zangwill LM, Bowd C, Berry CC, Williams J, Blumenthal EZ, Sanchez-Galeana CA, et al. Discriminating between normal and glaucomatous eyes using the Heidelberg Retina Tomograph, GDx Nerve Fiber Analyzer, and Optical Coherence Tomograph. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960).* 2001;119(7):985-93.
82. Batioğlu F. Optik Kohorens Tomografi Temel Prensipler. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topic.* 2010;3(1):p. 1-11.
83. Hood DC, Raza AS, de Moraes CGV, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Progress in retinal and eye research.* 2013;32C:1-21.
84. Kruse FE, Burk RO, Volcker HE, Zinser G, Harbarth U. [3-dimensional biomorphometry of the papilla using a laser tomography scanning procedure--initial experiences with pathologic papillar findings]. *Fortschritte der Ophthalmologie : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft.* 1989;86(6):710-3.

85. Yalcaç I, Altunsoy, M., Kohen, M. C. Glokom Tanısında Heidelberg Retinal Tomografi Glokom-Katarakt. 2009;4(1):p. 1-9.
86. Güler E. Primer Açık Açılı Glokom Olgularında Optik Sinir Başı Asimetrisinin HRT III (Heidelberg Retina Tomografisi III) Glokom Modülü İle Değerlendirilmesi: Harran Üniversitesi 2015.
87. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1557-63.
88. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
89. Yoon JY, Na JK, Park CK. Detecting the progression of normal tension glaucoma: a comparison of perimetry, optic coherence tomography, and Heidelberg retinal tomography. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. 2015;29(1):31-9.
90. Zhang X, Loewen N, Tan O, Greenfield DS, Schuman JS, Varma R, et al. Predicting Development of Glaucomatous Visual Field Conversion Using Baseline Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2016;163:29-37.
91. Lalezary M, Medeiros FA, Weinreb RN, Bowd C, Sample PA, Tavares IM, et al. Baseline optical coherence tomography predicts the development of glaucomatous change in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):576-82.
92. Sehi M, Bhardwaj N, Chung YS, Greenfield DS. Evaluation of baseline structural factors for predicting glaucomatous visual-field progression using optical coherence tomography, scanning laser polarimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Eye (London, England)*. 2012;26(12):1527-35.
93. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu K, Liu S, Li H, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2010;51(1):217-22.

94. Suda K, Hangai M, Akagi T, Noma H, Kimura Y, Hasegawa T, et al. Comparison of Longitudinal Changes in Functional and Structural Measures for Evaluating Progression of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(9):5477-84.
95. Dascalu AM, Cherecheanu AP, Stana D, Voinea L, Ciuluvica R, Savlovschi C, et al. Stereometric parameters change vs. Topographic Change Analysis (TCA) agreement in Heidelberg Retina Tomography III (HRT-3) early detection of clinical significant glaucoma progression. *Journal of medicine and life*. 2014;7(4):555-7.
96. Saarela V, Falck A, Airaksinen PJ, Tuulonen A. The sensitivity and specificity of Heidelberg Retina Tomograph parameters to glaucomatous progression in disc photographs. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):68-73.