



**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**Danışman: Prof. Dr. Nevbahar TAMÇELİK**

**PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM VE PSÖDOEKSFOLYASYON  
GLOKOMLU HASTALARDA GÖRME ALANI İNDEKSİ (VİSUAL  
FIELD INDEX - VFI) İLE GANGLİYON HÜCRE KOMPLEKSİ  
ARASINDAKİ KORELASYONUN İNCELENMESİ**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**Dr. Olgu ÇAPAR**

**İSTANBUL – 2015**

## ÖNSÖZ

*İhtisas eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren ve örnek teşkil eden, yetişmemde büyük emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Güzin İSKELELİ'ye ve çok değerli hocalarım Prof.Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, Prof.Dr. Velittin OĞUZ'a, Prof. Dr. Gülipek TİGREL'e, Prof.Dr. Solmaz BALCI AKAR'a, Prof.Dr. Emel BAŞAR'a, Prof.Dr. Osman Şevki ARSLAN'a, Prof.Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof.Dr, Prof.Dr. Cengiz ARAS'a, Prof.Dr. Mehmet Akif ÖZDAMAR'a, Prof.Dr. Rengin YILDIRIM'a, Prof.Dr. Sema ÇÖKEM ARVAS'a, Prof. Dr. Hüseyin YETİK'e, Doç.Dr. Mustafa Erdoğan CİCİK'e, Doç.Dr.Ahmet Murat SARICI'ya, Uzm.Dr. Didar UÇAR'a, Uzm.Dr. Ceyhun ARICI'ya ve Uzm.Dr. Cezmi Doğan'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.*

*Eğitimimin daha ilk günlerinden bugüne kadar her aşamada ve her konuda desteğini benden esirgemeyen, bilgisini tecrübesini sabırla ve yorulmadan aktaran, hekimliği insancılığı hakkaniyeti ve duruşuyla her daim bana ve çevresindeki diğer tüm insanlara örnek olan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum çok değerli hocam sayın Prof.Dr. Nevbahar TAMÇELİK'e gönülden teşekkürü bir borç bilirim.*

*Tezimin oluşum sürecinde istatistik çalışmalarında bana yardımcı olan çok mütevazı hocam Doç.Dr. Günay CAN'a, klinikte birlikte çok güzel günler geçirdiğim ve çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma ve hayatım boyunca her daim yanımda olan, maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.*

Saygılarımla  
Dr. Olgu ÇAPAR  
İstanbul – Eylül 2015

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GLOKOM TANIMI.....	3
2.1.1. GLOKOM PATOGENEZİ İLE İLGİLİ TEORİLER.....	3
2.1.1.2. Nörotrofik Desteğin Azalması/Kaybı.....	3
2.1.1.3. Vasküler Teori.....	3
2.1.1.4. Apoptozis.....	4
2.1.1.5. Eksitotoksisite.....	4
2.1.1.6. Nitrik Oksit.....	4
2.1.1.7. İmmünolojik Faktörler.....	4
2.1.2. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM PATOGENEZİ.....	5
2.1.3. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.2. PSÖDOEKSFOLYASYON NEDİR?.....	7
2.2.1. Tanım ve Tarihçe.....	7
2.2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.2.3. Genetik.....	7
2.2.4. PEF Sendromu ve Glukom.....	8
2.3. GÖRME YOLLARININ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ.....	9
2.3.1. Retina.....	9
2.3.2. Fotoreseptörler.....	11
2.3.3. Bipolar, Amakrin ve Horizontal Hücreler.....	12
2.3.4. Gangliyon Hücreleri.....	12
2.3.5. Aksonlar.....	12
2.3.6. Optik Sinir.....	13
2.3.6.1. İntraoküler Kısım (Optik Disk).....	14
2.3.6.2. İntraorbital Kısım.....	15
2.3.6.3. İntrakanaliküler Kısım.....	15
2.3.6.4. İntrakranial Kısım.....	16

2.4. GÖRME ALANI (PERİMETRE) .....	16
2.4.1. Terminoloji.....	16
2.4.2. Normal Görme Alanı.....	17
2.4.3. Yaşlanmanın Görme Alanı Üzerine Etkileri .....	18
2.4.4. Neden Perimetre? .....	18
2.4.5. Perimetre Çeşitleri .....	19
2.4.5.1. Manüel Perimetre (Goldmann perimetresi).....	19
2.4.5.2. Otomatize Statik Perimetre (Humphrey Field Analyzer).....	19
2.4.5.3.1. Program Seçimi .....	20
2.4.5.3.2. Güvenilirlik Göstergeleri.....	21
2.4.5.3.3. Global Göstergeler .....	22
2.4.6. Görme Alanı Kayıplarının Sınıflandırılması.....	23
2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT) .....	25
2.5.1 OKT'nin Çalışma Prensibi .....	26
2.5.2. Glokomun Tanı ve Takibinde OKT'nin Kullanımı.....	29
2.5.2.1. Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlık Ölçümü.....	29
2.5.2.2 Gangliyon Hücre Kompleksi Kalınlığı.....	30
2.5.2.3. Optik Sinir Başı Analizi .....	31
2.5.2.4. Makula analizi .....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	33
3.1. İstatistiksel Analiz .....	35
4. BULGULAR .....	36
4.1. Hasta Özellikleri.....	36
4.2. Görme Alanı ve OKT parametreleri.....	37
4.3. PAAG Grubu.....	39
4.3.1. PAAG grubunda OKT Parametreleri ve GHK'nın Görme Alanı Parametreleri ile İlişkisi.....	39
4.4. PEF Glokomu Grubu.....	40
4.4.1. PEF Glokomu Grubunda OKT Parametreleri ve GHK'nın Görme Alanı Parametreleri ile İlişkisi.....	40
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ .....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**CSPD** : Düzeltilmiş Patern Standart Deviasyon

**C/D** : Çukur/Disk Oranı

**GHK** : Gangliyon Hücre Kompleksi

**GA** : Görme Alanı

**VFI** : Görme Alanı İndeksi (Visual Field Index)

**GİB** : Göz İçi Basıncı

**HRT** : Heidelberg Retinal Tomografi

**HA** : Humör Aköz

**İPL** : İç Pleksiform Tabaka

**MD** : Ortalama Deviasyon (Mean Deviation)

**OD** : Optik Disk

**OHT** : Oküler Hipertansiyon

**OKT** : Optik Koherens Tomografi

**OSB**: Optik Sinir Başı

**PAAG** : Primer Açık Açılı Glokom

**PEF** : Psödoeksfolyasyon

**PSD** : Patern Standart Deviasyon

**RPE** : Retina Pigment Epiteli

**RSLT** : Retina Sinir Lifi Tabakası

**SF** : Kısa Süreli Dalgalanma

**SITA** : Swedish Interactive Thresholding Algorithm

**SKK** : Santral Kornea Kalınlığı

**SMK** : Santral Makula Kalınlığı

## ÖZET

**Amaç:** Primer açık açılı glokom (PAAG) ve Psödoeksfolyasyon (PEF) glokomlu hastalarda görme alanı indeksi (VFI) ve retina gangliyon hücre kompleksi (GHK) parametreleri arasındaki korelasyonun incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya toplam 94 hasta (51 kadın, 43 erkek) dahil edildi. PAAG grubunda 18'i kadın, 14'si erkek toplam 32 hasta, PEF glokomu grubunda 12'si kadın, 18'i erkek toplam 30 hasta, kontrol grubunda ise 21'i kadın, 11'i erkek toplam 32 hasta mevcuttu. Tüm olguların dosyaları incelenerek ortalama deviasyon (MD), patern standard deviasyon (PSD), VFI, GHK ve diğer optik koherens tomografi (OKT) verileri kaydedildi. Elde edilen veriler, SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Science 13.0) (SPSS Inc. Chicago IL, USA) programı kullanılarak aralarındaki korelasyon incelendi.

**Bulgular:** PAAG grubunda MD değerleri, GHK ve diğer OKT parametreleri ile zayıf korelasyon göstermektedir. VFI değerleri açısından irdelendiğinde ise özellikle GHK parametreleri ile kuvvetli pozitif korelasyon tespit edilmiştir. PEF glokomu grubunda ise MD değerleri ile GHK ve diğer OKT parametreleri arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulunmuştur. VFI değerleri bu grupta da GHK ve diğer OKT parametreleri ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermektedir. PEF glokomu grubunda korelasyonun PAAG grubuna göre istatistiksel olarak daha kuvvetli olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** VFI, GHK tabakasındaki değişimleri göstermesi amacıyla geliştirilmiş yeni bir parametredir. Çalışmamızda VFI, PAAG ve PEF glokomu grubunda GHK parametreleri ile pozitif ve kuvvetli korelasyon göstermektedir. Ancak VFI'nın yaş ve glokomun evresinden etkilenmesi nedeniyle tek başına kullanımı kısıtlanmaktadır. Aradaki bu pozitif korelasyon VFI'nın GHK parametreleri ile birlikte glokom evrelendirme ve progresyon takibinde kullanımının faydalı olabileceği görüşümüzü desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom, Psödoeksfolyasyon, VFI, gangliyon hücre kompleksi, OKT

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the correlation between visual field index (VFI) and ganglion cell complex (GCC) in patients with primary open angle glaucoma (POAG) and Pseudoexfoliation Glaucoma (PEXg).

**Materials and Method:** 94 patients (51 female, 43 male) were enrolled in the study. 32 patients (18 female, 14 male) were in POAG group. 30 patients (12 female, 18 male) were in PEXg group. 32 patients were in control group (21 female, 11 male). Mean Deviation (MD), Pattern Standard Deviation (PSD), VFI, GCC and other optical coherence tomography (OCT) derived data were recorded from patients charts. All data were statistically compared to evaluate correlation between the parameters using Statistical Package for Social Science 13.0 program.

**Results:** There was poor correlation between MD, GCC and other OCT parameters in POAG group. VFI values were positively correlated with GCC. In PEXg group MD values were in strong positive correlation with GCC values. VFI values were also strongly correlated with GCC values in this group. Correlation of VFI and GCC in PEXg group was stronger and more significant than POAG group.

**Conclusion :** VFI is a new parameter developed with purpose of estimating changes in GCC. In our study, VFI was in strong positive correlation with GCC in POAG and PEXg groups. But the effect of age and stage of glaucoma on VFI limit its usage. According to this positive correlation, VFI can be beneficial in detection of progression and staging of glaucoma along with GCC parameters.

**Key words:** Glaucoma, Pseudoexfoliation, VFI, ganglion cell complex, OCT

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, geri dönüşümsüz görme alanı kaybı ile seyreden ve temelde retina gangliyon hücre ölümüne bağlı olarak gelişen ilerleyici optik sinir hasarı ile karakterize kronik optik nöropatidir. (1). Biyomikroskopik muayene ile optik sinir çukurluğu veya çukurluk/disk oranında artış, kaybın göstergesidir. Retina sinir lifi tabakası (RSLT) değişikliklerinin tespiti ile de bu kayıp dokümente edilebilir (2).

Görme alanı muayenesi (GA), glokomatöz görme alanı kaybının saptanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, GA'da meydana gelmiş saptanabilir değişiklik ortaya çıktığında, geri dönüşümsüz hasar da meydana gelmiş demektir (3,6).

Glokoma bağlı hasarın saptanmasında ve takibinde kullanılan klinik oftalmoskopik muayene temel olmak üzere son yıllarda gelişen görüntüleme ve takip sistemleri ile daha hassas sonuçlar elde edilebilmektedir. Uzun zamandır pratik kullanımda olan GA dışında, çözünürlüğü ve analiz kabiliyeti gelişmiş optik koherens tomografi (OKT) cihazları ile glokomun başlıca hasar verdiği gangliyon hücre kompleksi (GHK) ve RSLT çok daha ayrıntılı şekilde incelenebilir hale gelmiştir (7,8,9). Retina gangliyon hücreleri ve aksonlarının kaybının arka kutupta da meydana geldiği bilinmekte olup, bu hücreler makula bölgesindeki retinal kalınlığın %30-35'ini oluşturmaktadır(10). Yapılmış hayvan çalışmalarında fovea çevresindeki bölgede retina gangliyon hücrelerindeki kaybın öncelikli olduğu gösterilmiştir (11).

Fonksiyonel değişiklikleri ortaya koyması itibarıyla GA, glokomun tanı ve takibinde temel test olma özelliğini sürdürmektedir. GA'daki, dolayısıyla hastalıktaki progresyonun takibi için farklı metodlar denenmiş olsa da bugün en kabul gören progresyon takip parametresi ortalama standart deviasyondur. (Mean Standard Deviation – MD). Ancak MD değeri sadece glokomun progresyonundan değil katarakt gibi ortam opasitelerinden de etkilenmektedir. Bu nedenle 2008 yılında farklı bir fikir ortaya atılmış, katarakt gibi ortam opasitelerinin görme alanı üzerindeki muhtemel etkilerini elimine eden Patern Standard Deviasyon (PSD) parametresi kullanılarak yeni bir parametre geliştirilmiştir. Bu fikre göre patern standard deviasyon haritasında eşik duyarlılık değerleri normal olan noktalar sağlıklı ve %100 duyarlı kabul edilmiş, absöü defekt tespit edilen noktalarda bu oran %0 olarak alınmıştır. Belirgin duyarlılık

azalması olup absölü kayıp olmayan alanlar test noktaları olarak belirlenmiş, her bir noktadaki duyarlılık aynı yaşdaki sağlıklı bireyde beklenen duyarlılığın yüzdesi olacak şekilde hesaplanmıştır. Elde edilen değer 'Görme alanı indeksi' olarak adlandırılmıştır. Böylelikle oransal olarak fonksiyonel kaybın ne kadar olduğunun tespit edilebileceği ve progresyonun takip edilebileceği öne sürülmüştür (13,18).

Bu çalışmada Cerrahpaşa Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom birimince en az 5 yıldır takip edilen primer açık açılı glokom ve psödoeksfoliyasyon glokomlu hastaların glokom birimince rutin takibi esnasında yapılan görme alanı testleri (Humphrey HFA-II 720i Automated Perimetry, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) ve optik koherens tomografi (Cirrus HD-OCT Model 500, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) incelemeleri sonuçlarından elde edilen veriler ile görme alanı indeksi ve gangliyon hücre kompleks kalınlığı arasındaki ilişki irdelenmiştir. Kontrol grubu verileri genel göz polikliniğe başvuran, görme alanı ve OKT incelemeleri yapılarak kayda geçirilmiş ve herhangi bir patoloji tespit edilmemiş hastaların takip dosyalarından elde edilmiştir. Kantitatif ve objektif sonuç vermesi itibariyle OKT ile glokomun tanı ve takibinde bu yeni paramatrenin ek veri sağlayabileceği düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. GLOKOM TANIMI

Glokom, Yunanca “glaukoma” sözcüğünden türemiş olup, “gri-mavi” anlamına gelmektedir. Total veya kısmi görme kaybı olan gözlerde pupillanın mavimsi-gri renk almasını ve gözün ışık hissinin kaybını ifade eder. Bu terim Eski Yunan medeniyetinde muhtemelen körlüğe neden olan glokom ve katarakt gibi bazı hastalıkların son aşaması için kullanılmıştır (15,16). Glokom, optik sinir ve retina gangliyon hücrelerinde ilerleyici, geri dönüşümsüz hasar yapan ve tedavi edilmediği takdirde kalıcı görme alanı kaybı sonucu total körlüğe yol açan bir hastalık olup, çoğunlukla yüksek göz içi basıncı (GİB) ile seyreder. Glokom patogenezi, halen tam olarak bilinmemekle birlikte gangliyon hücre ölümü ve aksonlarının optik sinir düzeyinde hasarlanması ve dolayısıyla retina gangliyon hücre kaybı ile karakterize bir hastalıktır. Glokom patogenezinde multifaktöriyel nedenler söz konusudur.

#### 2.1.1. GLOKOM PATOGENEZİ İLE İLGİLİ TEORİLER

##### 2.1.1.1. Mekanik Teori

Mekanik teoride, artmış GİB, özellikle lamina kribrosa bölgesinde aksonal basıya neden olmaktadır. Lamina kribrosa; kollajen doku, astrositler ve mikroglia hücrelerinden oluşur (17). Optik sinirin üst ve alt kutuplarında septalar daha ince, porlar daha kalın ve geniştir. Dolayısıyla bu porlardan geçen aksonlar, GİB dalgalanmalarına daha hassas olup daha kolay hasarlanabilmektedir (18).

##### 2.1.1.2. Nörotrofik Desteğin Azalması/Kaybı

GİB yükselmesi sonucu lamina kribrosa bölgesinde meydana gelen bası, aksonlarda hem anterograd hem de retrograd aksoplazmik akımı bozar (20, 21). Aksoplazmik akımın bozulması nedeniyle hücre merkezinde üretilen nörotrofik faktörler hücrenin periferik kısımlarına ulaşamaz (22). Nörotrofik faktörlerin yetersizliği veya yokluğu apoptotik hücre ölümüne neden olur (23).

##### 2.1.1.3. Vasküler Teori

Vasküler teoriye göre, optik sinir başında meydana gelen kan akımı yetersizliği ve buna

bağlı gelişen iskemi glokomatöz hasara neden olmaktadır. Bu mekanizma özellikle normotansif glokomların patogenezi için kullanılmaktadır. Glokom patogenezi, perfüzyon basıncı (oftalmik arterin ortalama basıncı ile göz içi basıncı arasındaki fark) göz içi basıncından daha önemli olabilir (24). Özellikle sabaha karşı hastanın diastolik kan basıncı 50 mmHg altına düşerse perfüzyon basıncı da düşer ve optik sinir/retina beslenmesi bozulur (Noktürnal hipotansiyon). Hastalarda görme alanı kayıpları hızla ilerler. Perfüzyon basıncının düzenlenmesinde damar endotelinden salınan lokal faktörler (nitrik oksit, endotelin gibi) de önemlidir (25). Aksoplazmik akım iskemik faktörlere bağlı olarak da bozulabilir (22).

#### **2.1.1.4. Apoptozis**

Mekanizması ne olursa olsun glokom hastalığında retina gangliyon hücrelerinde meydana gelen hasar, genetik olarak kodlanmış olan programlı hücre ölümünün (apoptozis) hızlanmasına yol açar (23).

#### **2.1.1.5. Eksitotoksisite**

Bazı aminoasitlerin (özellikle glutamat), N-metil D-aspartat (NMDA) ve kainat reseptörlerini aşırı uyararak intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu arttırdıkları, reaktif oksijen moleküllerini ve nitrik oksiti açığa çıkararak retina gangliyon hücrelerinde hasar yaptıkları bilinmektedir (26). Glokom hastalarında intravitreal glutamat konsantrasyonu glokomu olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur (27).

#### **2.1.1.6. Nitrik Oksit**

N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı uyarılması nitrik oksit sentetaz enzimini uyararak nitrik oksit sentezini artırır. Nitrik oksit, akson mitokondrisinde üretilen süperoksit anyonlarıyla reaksiyona girerek peroksinitrit ve diğer serbest oksijen radikallerini oluşturur. Nitrik oksit, GİB (28) ve oküler kan akımı regülasyonunda (29), ayrıca apoptozisi tetikleyerek gangliyon hücre ölümünün hızlanmasında önemli rolü olduğu bilinmektedir (30).

#### **2.1.1.7. İmmünolojik Faktörler**

İmmün sistemin hem humoral hem de hücresel bileşenleri glokom patogenezi için rol oynayabilir. Sistemik otoimmün hastalığı olanlarda normotansif glokom sıklığı daha

fazla bulunmuştur (31). Bu bulgu sistemik otoantijenlerin optik sinir başını etkilemesiyle de ilişkili olabilir. Normotansif glokomlu hastalarda monoklonal paraproteinemi prevalansı artmıştır (32). Benzer şekilde monoklonal paraproteinemili hastaların postmortem incelemelerinde retina gangliyon hücre tabakalarında immunoglobulin birikimi gösterilmiştir(33). Ayrıca glokom hastalarında rodopsine (34), optik sinir başındaki glikozaminoglikanlara (35) ve ısı şok proteini 60'a (hsp60) (33) karşı serumda otoantikörlerin bulunduğu tesbit edilmiştir. Glokomatöz optik nöropatinin gelişiminde birçok faktör suçlansa da, halen tedavide esas amaç; göz içi basıncının çeşitli faktörlere bağlı olarak belirlenen hedef değere düşürülmesidir.

### **2.1.2 PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM PATOGENEZİ**

Primer açık açılı glokom (PAAG) geniş ön kamara açısı ile birlikte GİB'in 21mmHg'den yüksek seyrettiği, optik disk ve retina sinir lifi tabakasında geri dönüşümsüz hasar ile karakterizedir. Bugün için 40 yaş üzeri erişkinlerde en sık görülen glokom tipi olup kronik, bilateral ve çoğunlukla asimetriktir (19).

Günümüzde PAAG'nin patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. GİB yükselmesi hümör aközün yapımı ve dışa akımı arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak oluşur. PAAG'nin asıl nedeninin hümör aköz (HA) dışa akımındaki dirence bağlı olduğu kabul edilmektedir. PAAG'daki dışa akım direnci en fazla trabeküler ağ ile Schlemm kanalı endoteli arasındaki bölgede yani jukstakanaliküler tabakadan olmaktadır (24).

PAAG'de Schlemm kanalı endotelinin hemen altında ekstrasellüler madde depolanması gözlenir. Bunlar elastin benzeri liflerin kılıflarından kaynaklanan plaklardır. İleri yaşlarda ve özellikle PAAG'de trabeküler lamel bazal membranının kalınlaştığı, trabeküler endotel hücrelerinin kaybolduğu ve kollajen demetlerin oluştuğu belirlenmiştir. Trabeküler lameller kalınlaştıkça aralarındaki boşluk daralır ve dışa akım direnci artar. PAAG'de dev vakuollerin formasyonu ile birlikte ekstrasellüler fagositozun azaldığı saptanmıştır. Sağlıklı bireylerde GİB dengesi, artmış dışa akım direncine karşılık azalan HA üretimi ile sağlanır (33).

### 2.1.3 PRIMER AÇIK AÇILI GLOKOM RİSK FAKTÖRLERİ

**a. Göz içi Basıncı:** Yüksek GİB, PAAG'de en önemli ve tedavi edilebilir tek risk faktörüdür. GİB arttıkça optik sinir hasarı artmaktadır.

**b. Optik Sinir:** Nöroretinal kenarda edinsel ve ilerleyici incelme PAAG'nin esas bulgusudur. Optik diskteki çukur/disk oranı da hasarın ve görme alanındaki defektin önemli ipuçlarından biridir (19).

**c. Yaş:** PAAG insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır.

**d. Irk:** PAAG siyah ırkta beyaz ırka oranla 4 kat daha fazla görülmektedir (19).

**e. Cinsiyet:** Aynı yaştaki kadın ve erkekler arasında glokom görülme sıklığı arasında fark izlenmemiştir (19).

**f. Genetik:** Ailesel faktörler PAAG'ye yatkınlıkta rol oynamaktadır ve multifaktöryel geçiş göstermektedir. Ailevi glokom olguları %13-47 arasındadır. Bugüne kadar PAAG'ye neden olan 6 farklı gen saptanmıştır.

**g. Miyopi:** Yüksek miyoplarda PAAG görülme sıklığı artmıştır.

**h. Sosyoekonomik Faktörler:** Sosyoekonomik durumu düşük bireylerde PAAG görülme sıklığı artmıştır.

**i. Sistemik Hastalıklar:** Diabetes Mellitusu olan hastalarda PAAG görülme sıklığı 3 kat artmıştır. Kronik Hipertansiyon, optik sinir başındaki otonöregülasyonu bozar. Diastolik kan basıncındaki düşüşlerin optik sinir perfüzyon basıncını negatif etkilediği bilinmektedir. Diastolik kan basıncı 30-40mmHg'nin altında olan hastalarda glokom oluşma olasılığı 6 kat artmıştır. Hiperkolesterolemi-hiperlipidemi damarsal etkileri nedeni ile göreceli risk faktörleridir. Migren ve tiroid oftalmopati de göz içi basıncı artışına neden olabilen diğer sistemik nedenlerdir (33).

## **2.2. PSÖDOEKSFOLYASYON NEDİR?**

### **2.2.1. Tanım ve Tarihçe**

Psödoeksfolyasyon (PEF) sendromu 1917 yılında Lindberg tarafından tanımlanmıştır. Hem göz dokularında hem de diğer dokularda anormal ekstraselüler matriks birikimi ile seyreden bir hastalıktır (36,37). 1923 yılında Vogt, bu materyalin lens kapsülünden geliştiğini ileri sürerek lens kapsülünün senil ekfoliyasyonu ve açık açılı glokomla birlikte sık görülmesi nedeniyle kapsüler glokom terimlerini öne sürmüştür. Bertelsen, fibriller materyalin ekvator önü lens epitelyum hücreleri tarafından yapıldığını öne sürerek “fibrillopathia epitheliocapsularis” terimini kullanmıştır (38). 1982 yılında Layden cam üfleyicilerinde kızıl ötesi ışık maruziyetine bağlı gerçek lens ekfoliyasyon hastalığının nadir görülmesi nedeniyle bu patolojinin ‘eksfolyasyon sendromu’ olarak adlandırılması gerektiğini belirtmiştir (39). 1991’de Ursula Schlötzer-Schrehardt, ilk kez göz dışında psödoeksfolyatif materyal saptamış ve bunların okülomotor kaslar, vorteks venleri ve orbita bağ dokusu düzeyinde olduğunu göstermiştir (40). Mevcut literatürde psödoeksfolyasyon sendromu terimi daha sık kullanılmasına karşın ekfoliyasyon sendromu ile psödoeksfolyasyon terimi eş anlamlı kabul edilmektedir.

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

PEF sendromu çalışmalarında ırklara göre elde edilen veriler büyük farklılıklar göstermektedir. Kuzey İskandinavya coğrafyasında daha sık görüldüğü ve yaşla sıklığının arttığı bilinmektedir. İsveç’te yapılan bir çalışmada 339 hastada yapılan 21 yıllık takip sonunda, başlangıçta %23 olan PEF sendromu prevalansı, takip sonunda %61’e yükselmiştir (41). Türkiye’den yapılan iki ayrı çalışmada ise 60 yaş üzeri PEF sıklığı %11.2 ve %13.7 olarak bulunmuştur (42,43).

### **2.2.3. Genetik**

PEF’li olgularla yapılan 2 genetik çalışmada, PEF ile güçlü birliktelik gösteren lizil oksidaz-like 1 (LOXL1) geninde 3 tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. LOXL1 geni PEF sendromunda izlenen elastin liflerinin yapımından sorumlu LOX ekstraselüler enzim ailesinin bir üyesidir. Bu sebeple LOXL1 geninin PEF sendromundaki anormal ekstraselüler matriks oluşumunda rol alıyor olması muhtemeldir (44,45).



**Şekil 1:** Lens ön yüzeyinde tipik psödoeksfolyasyon görünümü

#### **2.2.4. PEF Sendromu ve Glokom**

Psödoeksfolyasyon ve glokom birlikteliği ‘Psödoeksfolyasyon Glokomu’ olarak adlandırılır. Tüm glokom çeşitleri arasında yaklaşık %25 oranında izlenir (46). Yalaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PEF’li gözlerde glokom sıklığı %34.3, glokom hastalarında PEF görülme sıklığı ise %46.9 olarak rapor edilmiştir (42). PEF glokomu olguları daha yüksek GİB ile prezente olmaları ve buna paralel olarak daha şiddetli optik sinir hasarı ve daha ileri görme alanı defekti izlenmesi ile açık açılı glokom olgularından ayrılırlar (47,48). Ayrıca PEF glokomu olgularında GİB genellikle tedaviye daha dirençlidir ve daha sık cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (49). Elektron mikroskopi çalışmaları PEF glokomlu gözlerde lamina kribrosa bölgesinde elastosis olduğunu göstermiştir (50). Aynı zamanda bu gözlerin oküler kan akımında bozulma olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (51,52).

PEF glokomu, çoğunlukla ciddi ve ilerleyici bir sekonder açık açılı glokomdur ve artmış aköz dışa akım direnci söz konusudur (53). Glokom gelişme mekanizmaları arasında trabeküler hücre disfonksiyonu, trabeküler ağın eksfoliyasyon materyali ya da pigment ile tıkanması söz konusudur. Kronik basınç artışının, eksfoliyasyon materyalinin özellikle trabeküler ağ, Schlemm kanalı ve komşuluğundaki dokularda birikmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Glokom riski, bu bölgede üretilen eksfoliyasyon materyal miktarı ile doğru orantılıdır. Ayrıca PEF olgularında zonül zaafiyetine de bağlı olarak

dar aç, aç kapanması ve pupiller blok insidansı da artmıştır (54).

## 2.3. GÖRME YOLLARININ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Oksipital kortekste nöronların yarıya yakını görsel bilginin işlenmesi görevini üstlenmiştir. Retinadan primer görme korteksine uzanan afferent görme yolunun dört nöronal elemanı mevcuttur (55):

1. Nöron: Fotreseptörler (Rod ve kon hücreleri)
2. Nöron: Bipolar, amakrin ve horizontal hücreler
3. Nöron: Retina gangliyon hücreleri (Optik sinir, kiyazma ve optik traktus boyunca yer alan aksonları ile birlikte)
4. Nöron: Genikulokalkarin sinir hücreleri

### 2.3.1. Retina

Retina histolojik olarak 10 tabakadan oluşmaktadır. Dıştan içe doğru (56):

**1. Retina Pigment Epiteli (RPE) tabakası:** Tek katlı altıgen hücrelerden oluşmaktadır. A vitamini metabolizması, dış kan-retina bariyerinin oluşturulması, fotoreseptör dış segmentlerinin fagositozu, ışığın emilimi, dış segmentleri çevreleyen mukopolisakkarid yapının üretimi ve çeşitli maddelerin hücre içine ve dışına aktif taşınması gibi fonksiyonları mevcuttur.

**2. Fotoreseptör tabakası:** Rod ve konilerin dış segmentleri ve iç segmentlerinin bir kısmından oluşur. Fotoreseptörler, bipolar ve horizontal hücrelerle sinaps yaparlar. Fotoreseptörlerin dış segmentleri RPE içine gömülmüş şekilde bulunur.

**3. Dış limitan membran:** Komşu Müller hücreleri ve fotoreseptör hücrelerinin birbirine yapışmasıyla oluşur.

**4. Dış nükleer tabaka:** Bu tabakayı fotoreseptör hücrelerinin nükleusları oluşturur.

**5. Dış pleksiform tabaka:** Fotoreseptör sinaptik cisimleri ile bipolar ve horizontal hücrelerin bağlantılarından oluşur.

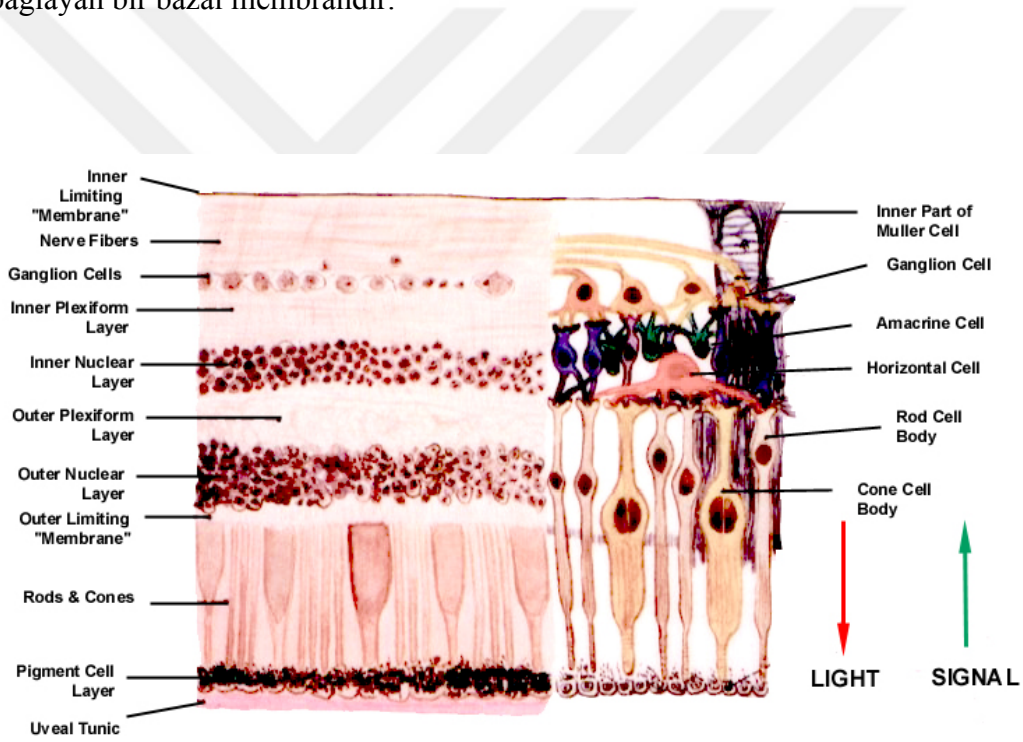
6. **İç nükleer tabaka:** Bipolar, Müller, horizontal ve amakrin hücrelerin nükleuslarını içerir.

7. **İç pleksiform tabaka:** Bipolar ve amakrin hücrelerin aksonlarını, gangliyon hücrelerin dendritlerini ve bunların sinapslarını içerir.

8. **Gangliyon hücre tabakası:** Gangliyon hücrelerinin gövdelerinden oluşmuştur.

9. **Sinir lifi tabakası:** Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur.

10. **İç limitan membran:** Müller hücrelerinin taban çıkıntılarını korpus vitreuma bağlayan bir bazal membrandır.



Şekil 2: Retinanın histolojik kesiti

Bruch membranı dıştan koroide komşu olup, retina pigment epitelinin bazal membranıdır.

Retina anatomik olarak makula, ekvator, perifer ve ora serrata olmak üzere dört farklı bölgeye ayrılır. Makula histolojik olarak, merkezi, temporal vasküler arkadların arasında olan 5-6 mm çapında çok katlı gangliyon hücre tabakası içeren bölgedir. Sarı renkli ksantofil pigmenti içerdiği için makula lutea ya da sarı nokta olarak da adlandırılır. Makula içinde santral 1.5 mm'lik alan fovea olup optik diskin 4 mm

temporalinde ve 0.8 mm altında yer alır. Makula (fovea) fotoreseptör kompozisyonu ve anatomisi itibariyle yüksek görme keskinliği ile renk görmeden sorumludur. Fovea içinde retina damarlarından yoksun bölge foveal avasküler zon olarak tanımlanır. Yine fovea içinde 0.35 mm çapında, konların yoğunlaştığı saha foveoladır ve ortasındaki küçük çöküntüye umbo adı verilir (57).

Retinanın ekvator çevresindeki kısmına ekvatoryel retina, bu bölgenin önünde yer alan kısma ise periferik retina denir. En dış periferde retina ile pars plana arasında sınırı çizen ora serrata bölgesi bulunur (57). Retinanın yüzey alanı yaklaşık 2500 mm<sup>2</sup>'dir ve kalınlığı 100 ila 250µ arasındadır (58).

Retinanın 2/3'lük iç kısmı oftalmik arterin dalı olan santral retinal arter ile beslenirken, dış tabakalar avaskülerdir ve retina pigment epitelindeki aktif transport ile silyer arterlerin dalları olan koroid arterlerinin oluşturduğu kapiller sistemden (koryokapillaris) beslenir. Venöz dolaşım ise santral retinal ven ve koroidal venler yoluyla sağlanır (57, 58).

### **2.3.2. Fotoreseptörler**

Retina, odaklanan elektromanyetik imajları fotokimyasal reaksiyonlar neticesinde bir seri impuls haline dönüştürür. Fotokimyasal dönüşüm rod (basil) ve kon hücrelerinin dış segmentlerinde meydana gelir (58). Her bir gözde retinanın dış yüzeyi boyunca yaklaşık 65 milyon adet fotoreseptör hücresi bulunmaktadır. Bunların 60 milyon kadarını basil hücreleri, 3.2 milyon kadarını da kon hücreleri oluşturmaktadır (55). Retina içinde fotoreseptör dağılımı ve yoğunluğu farklılıklar gösterir (57). Foveada koniler mm<sup>2</sup>'de 145.000, foveadan 10<sup>0</sup> uzakta mm<sup>2</sup>'de 10.000 ve periferik retinada yaklaşık mm<sup>2</sup> de 8.000 adet civarındadır. Buna karşılık foveada basil bulunmaz. Basiller foveadan 18<sup>0</sup> nazal ve temporalde mm<sup>2</sup> de 135.000, 35<sup>0</sup> temporal ve 50<sup>0</sup> nazalde ise mm<sup>2</sup> de 115.000 dolaylarındadır. Fotoreseptörlerin dış segment membranlarında çift katlı fosfolipid ve proteinlerle birlikte görme pigmenti bulunmaktadır. Basillerde rodopsin, konilerde ise tipine göre 570, 540 ve 440 nm dalga boyunda (L, M, S tip koniler) sırasıyla kırmızı, yeşil ve mavi ışığa duyarlı pigment bulunmaktadır (59). Mavi ışığa duyarlı konlar, rodlar gibi foveada bulunmazlar (58).

### **2.3.3. Bipolar, Amakrin ve Horizontal Hücreler**

Bipolar hücreler vertikal olarak yerleşmişlerdir. Dendritleri basil ve konilerle, aksonları ise iç pleksiform tabakada gangliyon ve amakrin hücreleriyle sinaps yapar. Horizontal hücreler bir çok basil ve koni ile sinaps yapar ve hücre uzantıları horizontal olarak dış pleksiform tabaka boyunca yayılır. Bu hücreler fotoreseptör hücrelerini gruplar halinde birleştirir ve bu gruplar uyarı çıktılarını iç pleksiform tabakaya ulaşmadan önce işlemde geçirirler. Amakrin hücreler ise ışık uyarılarını bipolar hücrelerden gangliyon hücrelerine taşıyan ara nöronlardır. Işık uyarılarının gangliyon hücrelerine girmeden evvel çeşitli seviyelerde işlenmesini sağlarlar (60).

Ayrıca glial destekleyici hücreler olan Müller hücreleri ve astrositler de metabolik aktiviteleri ile impulsların işleme sürecinde yer alırlar (58).

### **2.3.4. Gangliyon Hücreleri**

Gangliyon hücrelerinin sayısı her bir gözde 1-1.2 milyon adet kadardır. Dağılım olarak merkezi retinada mm<sup>2</sup> de 800-1000 iken periferik bölgelerde mm<sup>2</sup> de 4-10 adettir (61). Gangliyon hücreleri perifoveal bölgede 4-6 hücre katından oluşurken, retina periferine doğru incelerek yaklaşık 2 hücre kalınlığında bir tabaka halini alır (59).

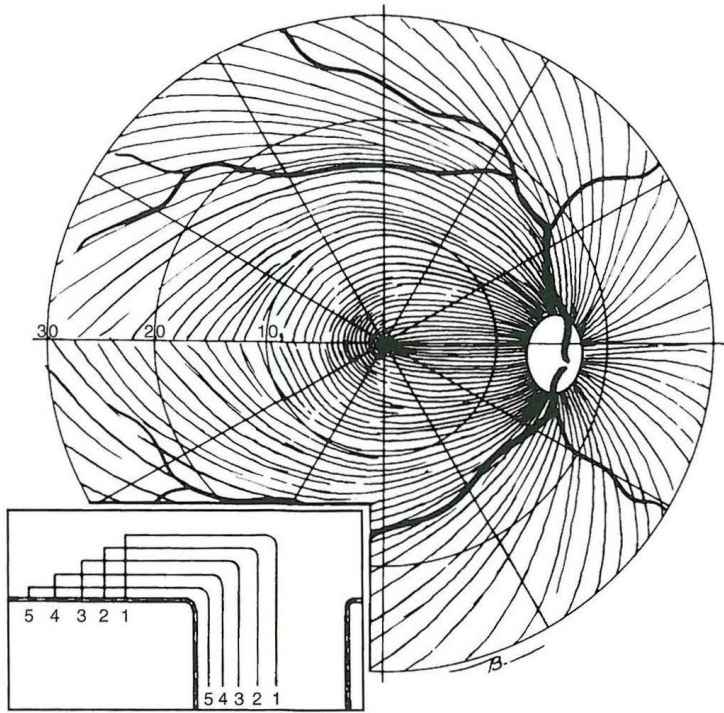
Gangliyon hücreleri, küçük P-hücreleri (parvoselüler, %80'i) ve daha büyük M-hücreleri (magnoselüler, %5-10'u) olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. P-hücreleri renk görmeden sorumludur, küçük algılama alanları ve düşük kontrast duyarlılığına sahiptirler. M-hücrelerinin daha geniş algılama alanları mevcuttur, kontrast duyarlılığı daha fazladır. Kontrast duyarlılığı, statik bir imajda farklı luminanslarda aydınlatılmış alanların ayırt edilebilmesi olarak tanımlanabilir (58).

Primatlarda fotoreseptör hücrelerinin gangliyon hücrelerine oranı retina periferinde en yüksek iken (1000:1 den fazla) foveada en düşüktür (1:1). Bu durum foveanın maksimum spasyal çözünürlüğe sahip olduğunu gösterir. Gangliyon hücrelerinin % 69'u santral 30<sup>0</sup>'lik alan içindedir. Kortekste de foveal stimülasyon neticesinde uyarılan hücrelerin sayısı perifer aktivite sonucu uyarılanlara göre 1000 misli fazladır (58).

### **2.3.5. Aksonlar**

Retina sinir lifleri, gangliyon hücrelerinin aksonları olup iç retina boyunca seyrederek

ve globun arka kısmında birleşip optik siniri oluştururlar (57). Retinada horizontal bir demarkasyon hattı mevcut olup retinanın alt yarısından gelen lifler optik diske alt yarından, üst retinal lifler ise optik diske üst yarından girer. Bu ayırım temporal retinada daha belirgindir. Burada retina üst ve alt yarılardan gelen lifler santral görmeden sorumlu geniş papillomakular demet çevresinden geniş bir ark yaparak optik diske ulaşırlar ve arkuat lifler olarak adlandırılırlar. Perifer retinadan gelen aksonlar sinirin periferinde seyrederken papillomakular demet ise optik sinir başına (OSB) temporalden girer ve optik sinir merkezinde gözü terkeder (58,59).



**Şekil 3 :** Sinir lifi tabakasının dağılımı. Perifer retinadan gelen aksonlar koroide daha yakın seyrederek ve optik sinire de periferinden giriş yapar. Papillomaküler demet OSB'ye daha yakın konumlanmıştır ve aksonlar optik sinirin merkezinden seyrederek.

### 2.3.6. Optik Sinir

Optik sinir, vücuttaki diğer sinirlerin aksine santral sinir sisteminin uzantısıdır ve retina gangliyon hücrelerinden lateral genikulat cisme kadar uzanır. Optik sinirin uzunluğu göz küresinden optik kiyazmaya kadar 35 ile 55 mm arasında değişir (59).

Optik sinir 4 segmente ayrılarak incelenebilir (59):

1. İntraoküler kısım (1 mm)

2. İntraorbital kısım (25-30 mm)

3. İntrakanaliküler kısım (4-10 mm)

4. İntrakranial kısım (9-10 mm)

### 2.3.6.1. İntraoküler Kısım (Optik Disk)

İntraoküler kısım; optik disk, papilla veya optik sinir başı olarak da isimlendirilir. Optik disk tüm retina gangliyon hücre aksonlarının toplandığı çıkış yeridir. Foveanın 3-4 mm nazalinde yer almaktadır. Oval görünümündedir, ön arka uzunluğu 1 mm olup ortalama horizontal çapı 1.76 mm, vertikal çapı ise 1.92 mm'dir (59). Diskin orta kısmında, retina arter ve venlerinin girip çıktığı beyaz renkte fizyolojik bir çukurluk vardır. Bu çukurluğun çapının disk çapına oranı (c/d), cup/disc oranı diye bilinir ve normalde ortalama 0.3 kadardır (59).

Optik disk içinde önden arkaya üç anatomik bölge mevcuttur (59):

**a. Yüzeysel sinir lifi tabakası:** Optik sinir başının en ön kısmıdır. Bu kısım tüm retina alanlarından gelen sinir liflerinin bu alanda birleşerek oluşturduğu ve geriye doğru seyrettiği kompakt optik sinir liflerini içerir. Sinir liflerine ek olarak optik sinir başının bu kısmı çok sayıda kan damarına sahiptir. Sadece yüzeyindeki zengin kapiller ağ örgüsünü değil aynı zamanda büyük retinal damarları ve venöz ağları da barındırır. Bu kısım sıklıkla retina arteriyolları tarafından beslenir (59).

**b. Prelaminer bölge:** Optik sinir başının bu kısmı demetler halinde düzenlenmiş optik sinir liflerinden oluşur. Bu demetler özelleşmiş astrositler tarafından oluşturulan glial doku septaları ile çevrelenmiştir. Sinir lifi demetleri arasındaki glial doku septaları trabekülleri oluştururlar ve bu septalarda kapiller damarlar mevcuttur. Prelaminer bölge, hemen komşuluğunda bulunan retinanın daha derin katlarından ve komşu koroidden birkaç astrosit hücre tabakası tarafından ayrılır (59).

Retinadan gelen sinir lifleri, yüzeysel sinir lifi tabakasında 90<sup>0</sup>'lik açıyla arkaya doğru dönerler; bu açıyı oluştururken liflerin esas desteği prelaminer bölgedeki glial dokudur. Bu kısımdaki optik sinir lifleri, retina ve lamina kribroza bölgesindeki gibi, miyelinsiz olup farklı çaplardadır (59).

**c. Lamina Kribroza bölgesi:** Bu kısım, optik sinir başını tüm kalınlığına çaprazlayarak uzanan yoğun kompakt bağ dokusundan oluşur. Periferde skleraya, merkezde santral retinal damarların bağ dokusu kılıflarına ve arkada retrolaminer optik sinir septalarına yapışır. Lamina kribroza çeşitli tip kollajenlerden ve değişik miktardaki elastik dokudan oluşur. Arkaya doğru konveks yapıdadır. Lamina kribrozada sinir lifi demetlerini içeren yaklaşık 200-300 adet oval veya yuvarlak delik mevcuttur. Optik sinir bu kısımda demetler halinde lamina kribrozayı geçip göz küresini terk eder (59).

Optik sinir başının beslenmesi, oftalmik arterden çıkan ve sayıları 8-12 arasında değişen kısa posterior silyer arterlerle ve bu arterlerin lamina kribroza bölgesinde oluşturduğu Zinn-Haller arteriyel halkasıyla sağlanır. Ayrıca santral retinal arterin optik sinir içinde verdiği pial dalları da optik sinir başı beslenmesine katkıda bulunur. Venöz drenaj ise santral retinal ven yolu ile olur (59).

#### **2.3.6.2. İntraorbital Kısım**

Tanımlayıcı olması açısından optik sinirin intraorbital kısmı; retrolaminer bölge ve kalın intraorbital parça olmak üzere ikiye ayrılabilir (59). Retrolaminer bölgede sinir lifleri miyelinize olur. Bu miyelinizasyon nedeniyle optik sinirin çapı 1.5 mm'den 3 mm'ye ulaşır (58).

Optik sinirin intraorbital segmenti globun arkasından orbital apekse uzanır. Orbita içinde optik sinir sinüzoidal rota izler. Bu durum göz küresine ve sinire serbest olarak hareket etme olanağı sağlar (59). Orbitadaki seyri boyunca optik sinir; dura, araknoid ve pia mater ile çevrilidir ve her biri yaklaşık 2000 adet lif içeren 400-600 adet demete sahiptir. Demetler birbirinden bağ doku septalarıyla ayrılmıştır. Beslenmesi pial vasküler pleksus ve santral retinal arterin intranöral dalları yoluyla sağlanır (59,62).

#### **2.3.6.3. İntrakanaliküler Kısım**

Optik sinir orbital apekte optik kanala girer ve 'Zinn tendinöz halkası' tarafından çevrelenir. Optik kanalda sinir orta sagittal planda 35 derecelik bir açılanma gösterir ve sfenoid kemik içindeki kanalda posteromediyale yönelir. Optik kanal 4-10 mm uzunluğundadır ve optik sinir dışında oftalmik arter, karotid sempatik pleksusunun dallarını ve optik sinir kılıfından kaynaklanan intrakranial meninkslerin uzantılarını içerir (59). Optik sinir kanal içinde, intraorbital kısmının aksine serbestçe hareket

edemez. Bu yüzden optik kanal içindeki küçük lezyonlar dahi sinire ciddi bası yapıp hasar verebilir. Kanal içinde sinirin beslenmesi oftalmik arter kaynaklı pial dallar yolu ile olur (62).

#### **2.3.6.4. İntrakranial Kısım**

Bu kısım optik kanalın intrakranial açıklığından kiyazmaya kadar uzanır (59). Optik sinir, optik kanalın intrakranial açıklığından çıkarken falsiform ligament denilen sert dura katlantısının altından geçer. Bu bölgede sfenoid kemiğin tuberkulumu ya da sella kaynaklı lezyonlar optik sinirin dura altında sıkışmasına neden olabilir (58). İntrakranial seyir boyunca her bir optik sinirin üstünde frontal lobun girus rektusu bulunur. Karotis arteri, ön serebral ve orta serebral arterler ve oftalmik arter optik sinirin hemen lateral komşuluğundadır. Ayrıca sinirin kavernoöz sinüs komşuluğu nedeniyle, bu bölgedeki tümörler kranial sinir felçleriyle birlikte optik nöropatiye de neden olabilirler (62). Her iki optik sinir nazotuberküler hat ile 45 derecelik açı yaparak kiyazmaya doğru uzanır ve birleşerek optik kiyazmayı oluşturur. Bu kısmın kanlanması yine pial vasküler pleksus yolu ile olur (59).

### **2.4. GÖRME ALANI (PERİMETRE)**

#### **2.4.1. Terminoloji**

Görme alanı, fiksasyon yapan sabit gözün uzayda gördüğü alandır (63). Hedef uyarının boyutu ve aydınlık şiddeti azaldıkça görme alanı içinde algılandığı saha küçülür. Bu şekilde farklı ışık uyarınları, değişik büyüklükte görme alanı halkaları meydana getirir. Bu halkaların her birine isopter adı verilir (64).

Fokal görme alanı defektleri skotom olarak adlandırılır. Skotomlar, absolu ve relatif olmak üzere ikiye ayrılır. Absolu skotomda tam görme kaybı mevcuttur ve en büyük, en parlak ışık uyarını dahi farkedilemez. Relatif skotomda ise ancak daha parlak ya da daha büyük uyarınları farkedilebilir (64).

Lüminans, bir ışık uyarınının aydınlık şiddetidir. Apostilb (asb), candela/m<sup>2</sup> (cd/m<sup>2</sup>) ya da desibel (dB) birimleriyle ifade edilir (64).

Eşik lüminans, belirli bir zemin aydınlığında algılanabilen minimum ışık uyarını

şiddetidir. Birimi candela/m<sup>2</sup>'dir (55).

Diferansiyel ışık duyarlılığı, eşik lüminansın desibel cinsinden ifadesidir (64).

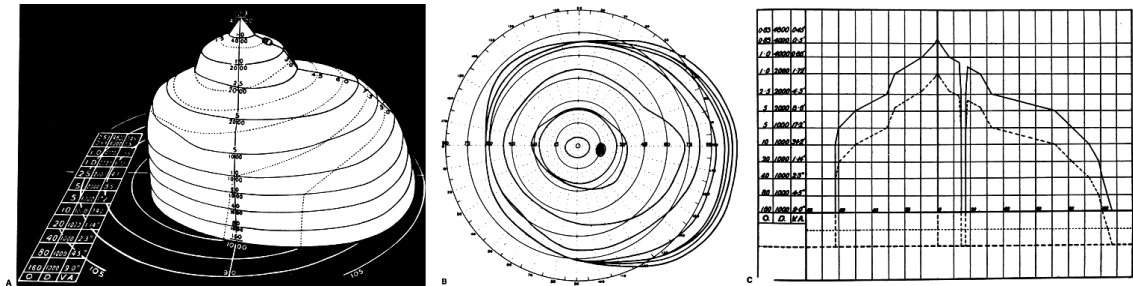
Eşik değer, %50 oranında algılanabilen uyaran lüminansıdır (asb veya dB şeklinde yazılır) (64).

Hemisferik iç bükey bir yüzeye hedef ışığın yansıtılmasıyla görme alanının genişliğinin saptanması, perimetre yönteminin esasını oluşturur (62).

#### 2.4.2. Normal Görme Alanı

Traquair, normal görme alanını karanlık deniz içinde kıyıları sığ, merkezine doğru yükselen bir ada olarak tanımlar (65). 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 (66). Bunun iki sebebi vardır: Birincisi retinanın fotoreseptör dağılımının özellikleri, ikincisi santral bir noktaya fikse eden gözde perimetrik açı büyüdükçe göze ulaşan ışınların pupillanın gittikçe eliptikleşen daha dar bir alanından geçme zorunluluğudur (65).

Fizyolojik kör nokta, görme alanı içinde, merkezi fiksasyon noktasının yaklaşık 15° temporalinde, horizontalde genişliği 6-10°, verticalde 15-20° olan bir alandır. Kör nokta, optik diskin görme alanına yansması olup optik diskin üzerinde fotoreseptörler bulunmadığından absolu skotom gösterir (59,66). Görme alanının periferik sınırları üstte 60°, temporalde 110°, altta 75° ve nazalde 65° olmak üzere eliptik bir yapıdadır. Nazal ve üstteki sınırlanmanın temel nedeni kaş kemeri ve burun köküdür (59).



Şekil 4: Traquair'in görme alanı adası

### 2.4.3. Yaşlanmanın Görme Alanı Üzerine Etkileri

Şimdiye kadar yapılmış pek çok çalışma, yaşlanma ile görme alanı duyarlılığında global bir azalma olduğunu göstermektedir. Goldmann perimetre ile yapılan çalışmalarda yaşa bağlı olarak tüm kadranlarda isopterlerin küçüldüğü saptanmıştır (67,68). Otomatize perimetrede, görme alanı boyunca statik hedeflerin eşik lüminansının yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir (69). Ayrıca 20 yaşından sonra her dekad için duyarlılığın sabit olarak giderek azaldığı gösterilmiştir (68, 70). 20 yaşından sonra her 10 yılda bir fark edilen ışık duyarlılığı yaklaşık olarak 0.5-1 dB kadar azalmaktadır (64).

Duyarlılığın yaşla birlikte azalmasının dört temel sebebi vardır (66):

- a. Oküler media değişiklikleri
- b. Pupil çapında küçülme
- c. Fotopigmentlerin absorban etkisinin zayıflaması
- d. Retino-genikulat ve genikulo-kalkarin yoldaki nöron kayıpları

Duyarlılıktaki bu azalma primer olarak nöron kayıplarına bağlanmıştır (71).

### 2.4.4. Neden Perimetre?

Görme alanının analizi, nörolojik ve oftalmolojik muayenenin önemli bir parçasıdır. Retinadan oksipital kortekse uzanan afferent görme yollarının patolojileri görmeyi etkiler. Bu nedenle görme alanının değerlendirilmesi, görme yolları patolojilerinin tanısında, lokalizasyonunun belirlenmesinde, progresyonunun ve tedavinin izlenmesinde yardımcıdır (66).

Görme alanının tanısal değeri özellikle nöro-oftalmolojik patolojilerde yüksektir. Tanı, tedavi ve takipte görme alanı çok önemli yer tutmaktadır. Özellikle otomatize perimetre ile, görme alanının standardize ölçümleri gerçekleştirilebilir ve bu sayede aynı hastanın farklı zamanlarda yapılmış görme alanları mukayese edilip değişiklikler varsa saptanabilir (66).

### **2.4.5. Perimetre Çeşitleri**

Günümüzde otomatize statik perimetri ve manüel Goldmann kinetik perimetresi olmak üzere iki tip perimetre kullanılmaktadır (66).

#### **2.4.5.1. Manüel Perimetre (Goldmann perimetresi)**

Klinikte periferik görme alanının manüel incelemesinde en sık başvuru alan test Goldmann perimetresidir. Test, kinetik formatta, ışık şiddeti ve boyutu bilinen bir uyarının, görülmeyen sahadan ilk farkedildiği alana kadar hareketiyle uygulanır. Uyarının farkedildiği ilk nokta tabloda işaretlenir. Böylece işaretlenen noktaların birleştirilmesiyle de ilgili uyarın için isopter oluşturulmuş olur. Farklı şiddette uyarınlar kullanılarak görme alanı üzerinde değişik alanda isopterler meydana getirilir. Statik formatta ise görme alanı içinde sabit bir noktada uyarın fark edilene kadar ışık şiddeti kademeli olarak artırılır ve o nokta için eşik düzeyi belirlenir (59,64,66).

Otomatize perimetreler her ne kadar popüler olsa da Goldmann perimetrenin tercih edilebileceği durumlar mevcuttur (66):

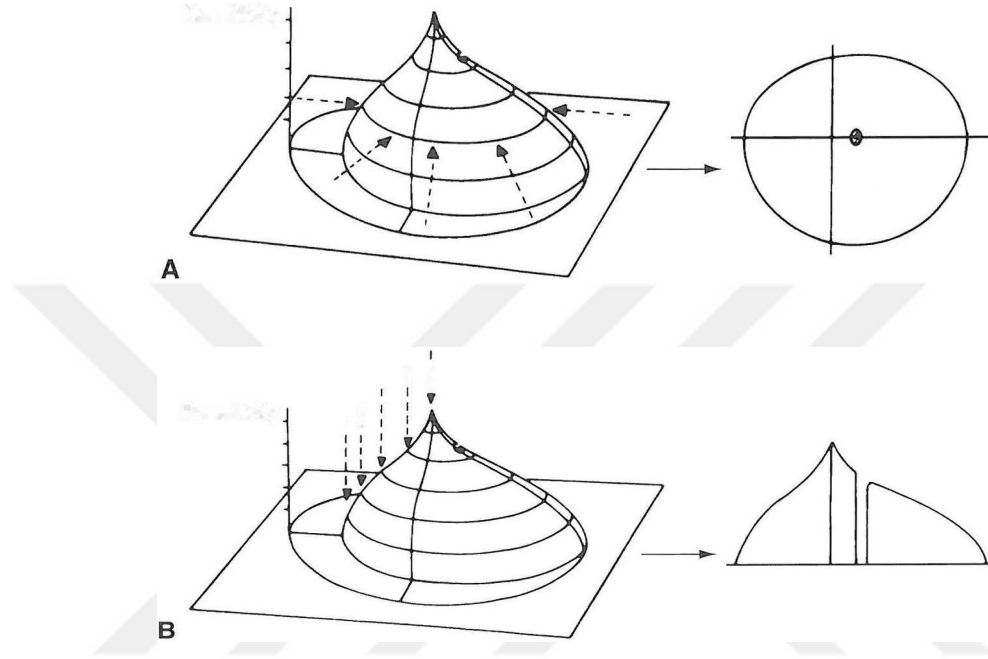
- a. Fiksasyonu iyi olmayan dikkatsiz hastalar
- b. Santral 30°'nin dışına uzanan defektler
- c. Rezidüel görme adacıkları
- d. Fonksiyonel görme kaybı saptanması

#### **2.4.5.2. Otomatize Statik Perimetre (Humphrey Field Analyzer)**

Günümüze kadar pek çok sayıda farklı otomatize perimetre geliştirilmiş olsa da şu an kullanımı en yaygın olan Humphrey otomatize perimetredir. Kullanım kolaylığı, teknisyen eğitiminin minimal olması ve genellikle görme alanı defektini Goldmann perimetriden erken tespit edebilmesi Humphrey perimetriyi üstün konuma getirir (72).

Humphrey perimetre, bazı özellikleri göz önüne alındığında Goldmann perimetresiyle benzerlikler taşır. Göz ile hedef uyarın arasındaki uzaklık her ikisinde de 33 cm'dir. Arka zemin aydınlatması her ikisinde de 31,5 asb'dir. Hedef uyarın lüminansı ise Goldmann perimetre ile kıyaslandığında çok daha geniş bir spektruma sahiptir.

Otomatize perimetrede hedef uyarın sunumu statik moddadır. Hedef uyarın, görme alanı içinde eşit aralıklarla birbirinden ayrılmış lokalizasyonlarda 200 ms süre boyunca belirir. Böylece belirli bir saha içinde gösterilen hedef uyarınlara hastanın verdiği cevaplar dikkate alınarak bir görme alanı paterni elde edilir (66).



**Şekil 5:** A. Kinetik (İsopter) perimetri. Sabit intansiteli test objesi birkaç meridyen boyunca fiksasyon noktasına doğru ilerletilir. Objenin ilk olarak algılanabildiği nokta şablon üzerinde işaretlenir. B. Statik perimetri. Sabit duran test objesinin parlaklığı eşik değerin altından başlanarak hastanın ilk algıladığı ana kadar artırılır. Elde edilen eşik değerlerden bir harita oluşturulur.

#### 2.4.5.3.1. Program Seçimi

Hedef uyarın sunumu, tarama ve eşik stratejileri olarak iki şekilde gerçekleştirilir. Tarama stratejisinde, beklenen normal eşik değerin üstünde uyarınlar verilir. Kabaca görme alanı defekti olup olmadığını gösterir ve kitle taramalarında tercih edilir. Eşik stratejisinde ise duyarlılık kaybı saptandığı gibi, kaybın niceliksel ölçümü de gerçekleştirilir. Dolayısıyla defektin eşik değerden ne ölçüde saptığı belirlenmiş olur. Bu özelliğinden dolayı hastalığın takibinde ve progresyonun izlenmesinde tercih edilir (66).

Program algoritması, tam eşik (full threshold) ve SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorhythm) olmak üzere iki türdür. Tam eşik testinde, öncelikle her kadrandan bir nokta olacak şekilde toplam dört noktanın eşik değeri tespit edilir. Daha sonra her kadranda seçili nokta için saptanmış eşik değeri kullanılarak kadrandaki diğer noktaların eşik değerleri saptanır. Uyarın şiddeti 4 dB aralıklarla uyarının fark edilemediği düzeye kadar azaltılır sonra 2 dB aralıklarla artırılarak uyarının fark edildiği noktada eşik değeri belirlenir (73). Her noktanın eşik düzeyinin belirlenmesi, bu yöntemle çok vakit almaktadır. SITA stratejisinde ise istatistiksel analiz programları vasıtasıyla, eşik değerleri tam eşik testindeki kadar güvenilir ve çok daha kısa sürede belirlenebilmektedir. Bu sayede test süresi SITA ile anlamlı olarak kısalmaktadır (74). Tam eşik algoritması ile SITA'yı karşılaştıran çalışmalarda; glokomun progresyonunun izlenmesinde ve optik nöropatilerde SITA'nın sonuçlarının, tam eşik testi ile eş değerde olduğu ve tekrarlanan testlerle güvenilir bilgiler verdiği saptanmıştır (75, 76).

Uyarın prezentasyon zonu, test edilecek görme alanı bölgesini ifade eder. En sık kullanılan üç ana bölge mevcuttur (66):

**1. Santral bölge:** Fiksasyon noktası merkezde olacak şekilde en sık santral 30° ve 24°'lik alan test edilir. Santral görme alanı defektlerinin incelemesinde, santral 10° nin test edildiği program seçilebilir.

**2. Periferal bölge:** 60° lik alanda test uygulanır.

**3. Tam alan (full field):** 120 noktanın test edildiği bu program kitlesel taramalarda tercih edilir.

#### **2.4.5.3.2. Güvenilirlik Göstergeleri**

Fiksasyon kayıpları, yanlış pozitif ve negatif cevaplar görme alanı testi güvenilirlik kriterleri olarak ele alınmaktadır (59).

**a. Fiksasyon Kaybı:** Hastanın santral fiksasyon ışığından bakışını ne sıklıkta ayırdığını ifade eder. Testin başlangıcında saptanan kör nokta bölgesine aralıklarla ışık uyarını gönderilir (Heijl Krakau metodu). Hasta eğer fiksasyonunu kaybetmişse kör noktaya gönderilen uyarıya cevap verecektir. Fiksasyon kaybı oranının % 20'yi aşması testi güvenilirmez kılar (77).

**b. Yalancı Pozitif Cevaplar:** Işık uyarını verilmediği halde hastanın cevap vermesi sonucu oluşur.%33'ün üzerinde olması testin güvenilirliğini bozar (59). SITA stratejisinde, yalancı pozitif cevaplar, hastanın uyarılara yanıt verdiği süreler göz önüne alınarak hesaplanmaktadır (78).

**c. Yalancı Negatif Cevaplar:** Daha önce hasta tarafından görülen ve eşik değeri saptanan bir noktaya gönderilen eşik üstü uyarana hasta cevap vermediğinde oluşur. Oranı %33'ü aştığında düşük test güvenilirliği söz konusudur (59).

#### 2.4.5.3.3. Global Göstergeler

**a. Total Sapma (Deviasyon):** Yaşa göre düzeltilmiş sensitivite değerlerinden ne kadar sapma olduğunu gösteren numerik haritadır. Generalize duyarlılık kaybına sebep olabilen katarakt gibi opasitlerden de etkilenir (59).

**b. Ortalama Sapma (Mean Deviation – MD):** Hastanın total retinal duyarlılığının, yaşa göre düzeltilmiş normal duyarlılıktan sapma miktarını verir. Ortam opasiteleri, generalize duyarlılık kayıpları ya da büyük bir absolu skotom varlığında MD artar. Normal değeri  $\pm 2$  dB'dir (59, 66).

**c. Patern Standart Deviasyon (PSD):** Test edilen her noktadaki eşik değeri ile, o noktada beklenen normal eşik değeri arasındaki farklılıkların standart sapmasıdır. Generalize duyarlılık kaybı yapan nedenleri ekarte ederek, hastanın görme alanının yaşa göre düzeltilmiş değerlerden ne kadar sapma gösterdiğini belirtir (79).

**d. Görme Alanı İndeksi (Visual Field Index – VFI):** Diğer global göstergelere göre oldukça yeni olan bu parametre 2008 yılında Bengtsson ve Heijl tarafından, glokomda progresyon takibi için standart olarak kullanılan MD parametresine alternatif olarak, katarakt gibi ortam opasitlerinden daha az etkilenen yeni ve güvenilir bir perimetrik indeks oluşturmak amacıyla ortaya atılmıştır (80). Humphrey HFA-III serisi tüm cihazlarda mevcut olan STATPAC yazılımı sayesinde istatistiksel analiz otomatik olarak yapılmakta, 30-2 ve 24-2 görme alanı testlerinde MD ve PSD değerleri ile birlikte hesaplanmaktadır. Bengsston ve Heijl, bu yeni parametrenin katarakt varlığından etkilenmemesi amacıyla normal duyarlılık ve göreceli olarak azalmış duyarlılık gösteren retinal alanları tespit etmede patern deviasyon haritasını kullanmışlardır. Patern deviasyon haritasında eşik duyarlılık değerleri normal olan

noktalar sağlıklı ve %100 duyarlı kabul edilmiş, absolü defekt tespit edilen noktalarda bu oran %0 olarak alınmıştır. Belirgin duyarlılık azalması olup absolü kayıp olmayan alanlar test noktaları olarak belirlenmiş, her bir noktadaki duyarlılık aynı yaştaki sağlıklı bireyde beklenen duyarlılığın yüzdesi olacak şekilde hesaplanmıştır (80). Ağırlıklandırma analizini de istatistiksel metodolojilerinde kullanarak özellikle santral ve parasantral alandaki test noktalarından elde ettikleri verileri değerlendirerek, elde edilen verinin bu bölgelerde daha yoğunlukta bulunan retina gangliyon hücrelerinin kaybı ile ilgili fikir verebileceğini öne sürmüşlerdir (80-82).

**e. Kısa Süreli Dalgalanma (Short Fluctuation – SF):** Test esnasındaki cevap değişkenliğinin bir ölçüsüdür. Önceden seçilmiş 10 noktanın iki kez test edilmesiyle elde edilir ve hastanın cevaplarındaki tutarlılığı gösterir (35). SITA stratejisinde SF değeri ele alınmamaktadır (59).

**f. Düzeltilmiş (Corrected) Patern Standart Deviasyon (CPSD):** Patern standart deviasyonun SF'den etkilenen kısmını ortadan kaldırır ve gerçek görme alanı kaybının neden olduğu düzensizliği verir (59).

Humphrey bilgisayarlı otomatize görme alanı, STATPAC istatistiksel analiz programı vasıtasıyla; global göstergeler, total ve patern deviasyon haritalarının numerik, gri skala formatında sonuçları, global göstergelerin nümerik değerlerine karşılık gelen olasılık sembolleri ve güvenilirlik indekslerinin sonuçları tek bir çıktı halinde sunulabilmektedir (59).

#### **2.4.6. Görme Alanı Kayıplarının Sınıflandırılması**

Görme alanındaki (GA) değişiklikler anatomik olarak sinir lifleri demetlerinin izlediği yollarla bağlantılıdır. GA'da en erken kayıp % 40-% 50'ye yakın retina sinir lifi kaybı oluşuktan sonra saptanır (59, 63). Glokomatöz GA defektleri diffüz ve lokalize kayıplar olarak sınıflandırılır (71).

**a. Diffüz Kayıplar:** Aksonların yaygın kaybına bağlıdır. GA'da kör nokta genişlemesi ve gece görmeye zorluk erken bulgu ve semptomlarıdır fakat bu bulgular glokomatöz hasara spesifik değildirler (59).

**b. Lokalize Kayıplar:** Bu tür defektler bitişik bir grup aksonun hasar görmesine

bağlıdır ve skotom olarak adlandırılır. Lokalize kayıplar, yaygın kayıplardan daha kolay tanınırlar (63).

**c. Diffüz Depresyon:** Glokomun erken fakat spesifik olmayan bulgularındandır. Yaşlanma, miyozis ve katarakt gibi görme netliğini etkileyecek durumların hepsinde bu bulguya rastlanabilir (59, 67, 71). Tek taraflı yüksek C/D oranı ve GIB yüksekliği olan olgularda tanıya yardımcıdır.

**d. Nazal Basamak ve Depresyon:** Bu bölge nazal tarafta, horizontal raphenin üst ve altında  $25^{\circ}$  içinde yer alır. Glokomun erken döneminde etkilenir ve son devreye kadar devam eder (59). GA testi çıktısında kör noktanın nazalinde, horizontal raphenin altında veya üstünde yan yana en az 2 defekt nazal basamak ve depresyon olarak adlandırılır (71).

**e. Temporal Basamak ve Depresyon:** Bu bulgu genellikle glokomun ilerlemiş dönemlerinde izlenir. GA testi çıktısında kör noktanın temporalinde horizontal raphenin altında veya üstünde yan yana en az 6 defekt temporal basamak ve depresyon olarak adlandırılır (59,71).

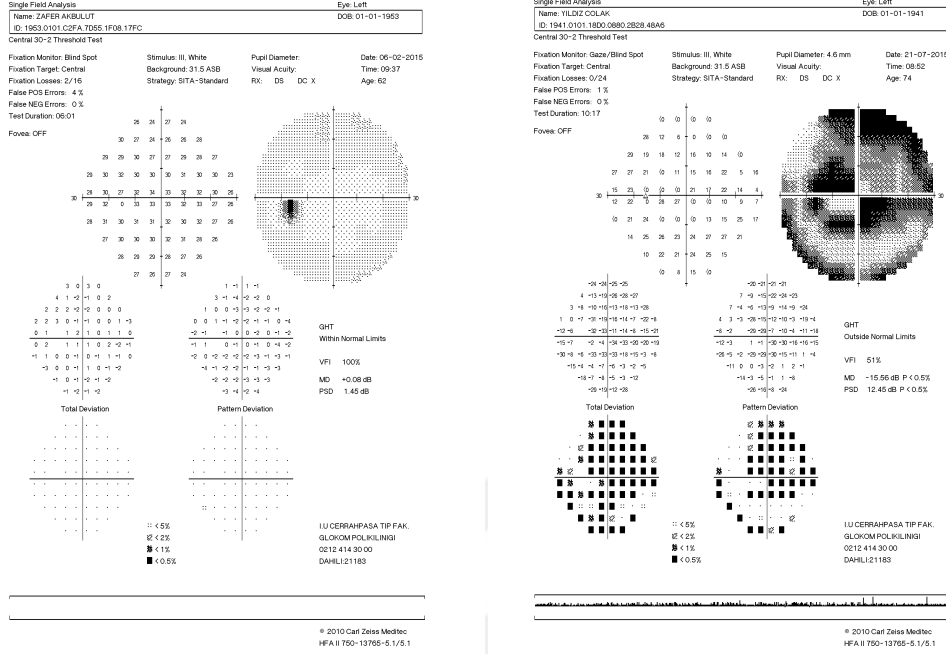
**f. Kör Nokta Genişlemesi:** Başlangıçta bu bulgu glokoma spesifik değildir. GA test çıktısında genişleme arkuat tarzında görülebilir (59).

**g. Parasentral Skotom:** GA test çıktısında kör nokta ile birleşmeyen arkuat veya Bjerrum alanındaki skotomlardır. Glokomun erken bulgularındandır. Hastalık ilerledikçe skotomlar genişleyerek ve derinleşerek arkuat skotoma dönüşür. Kör nokta ile birleştiğinde Seidel skotomu adını alır (76).

**h. Arkuat veya Bjerrum Skotomu:** Bjerrum alanı fiksasyon noktasının  $10 - 20^{\circ}$  temporalı,  $2 - 25^{\circ}$  nazalinde, fiksasyon noktasının etrafından ark şeklinde dolanarak horizontal raphede sonlanan alandır. İlerleyen aşamalarda arkuat skotomun horizontal raphenin altından veya üstünden başlayarak kör nokta ile birleşmesi durumuna 'Seidel Skotomu' adı verilir. (59,76).

**i. Santral ve Temporal GA Adacığ:** Glokom ilerledikçe alt ve üst kutuplardaki aksonlar hasarlanır, makülopapiller demet ve nazal lifler sağlam kalır. Son dönem glokomda GA'da sadece santral adacık ve ay şeklinde temporal adacık kalır. GA

testinde bu bulgu makülopapiller demet ve kör noktanın nazalinde birkaç nokta dışında GA'nın diğer bölgelerinde absölu skotom olarak izlenir (63,71).



A

B

**Şekil 6:** Glukom birimimizde takip edilen iki farklı hastanın görme alanları. **A.** Görme alanı defekti bulunmayan (preperimetrik) glukom hastasına ait görme alanı çıktısı **B.** Seidel skotomu ve arkuat defekti bulunan glukom hastasına ait görme alanı çıktısı

## 2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT)

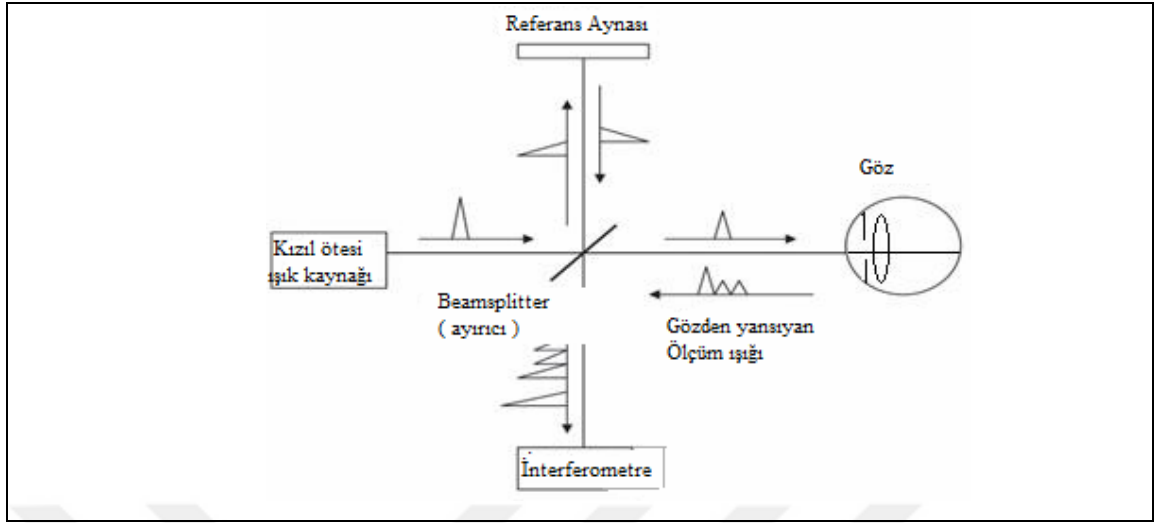
OKT, biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen, yeni bir tıbbi görüntüleme-tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuların ve patolojilerinin B-scan ultasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (µm)) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır (83).

OKT tekniği ilk olarak, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde (MIT) fizik profesörü Dr. Fujimoto ve ekibi tarafından tanımlanmıştır (83). Oftalmolojide ilk kullanımı ise Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde (NEEC), cihazın bir biomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OKT'nin Dr. Puliafito ve Dr.

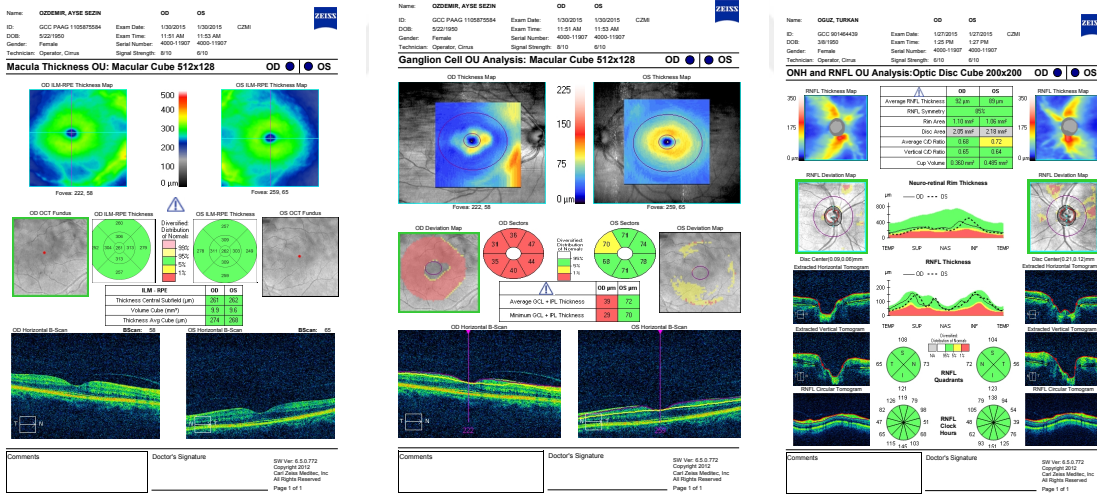
Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (84). Son yıllarda Ultra yüksek çözünürlüklü olarak bilinen fourier domain OKT cihazları da kullanıma girmiştir. Bu cihazlar makula hastalıkları ve glokom tanı ve takibinde, stratus OKT cihazları ile birlikte yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır.

### **2.5.1 OKT'nin Çalışma Prensibi**

OKT teknolojik olarak bir düşük koherens interferometredir (low coherence interferometry). Koherent ışık terimi lazer ışığı gibi tek dalga boyundaki ışığı tanımlamaktadır. Parsiyel koherent ışık ise kısa bir aralıkta farklı dalga boyundaki ışın demetini içermektedir. OKT'de kullanılan parsiyel koherent ışık, yüksek aydınlatmalı (superluminesent) diod laser (SLD) cihazından sağlanan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi lazer ışığıdır (çeşitli firmalar tarafından üretilen OKT cihazlarında kullanılan kızılötesi ışığın dalga boyu 800 ile 840 nm arasında değişmektedir). SLD cihazından gönderilen ~800 nm dalga boyundaki ışık göze yönlendirilmekte, bu sırada ışık, ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Göze giden ölçüm ışığı, gözde ilerlerken geçtiği doku katmanlarının yapısına bağlı olarak farklı şiddette ve gecikme zamanıyla dalgalara ayrılarak geriye döner. Referans aynasına giden ışık ise bilinen bir mesafeden bilinen bir gecikme zamanıyla tek bir dalga olarak dedektöre ulaşır. Dokulardan gelen ve doku katmanlarının sayısı kadar yansıma içeren ışık sinyali; referans aynasından gelen, yansıma mesafesi ve gecikme zamanı bilinen tek referans ışık sinyali ile interferometrede birleştirilir (83). Referans aynasının mesafesi değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir, bir yazılım programı aracılığıyla yansıma gecikmeleri mesafe birimlerine dönüştürülür. Dokuların reflektivitesi ise yansıyan ışığın şiddetini belirler. Böylece ultrasonun A dalgasına benzeyen bir görüntü elde edilir. Dairesel veya düz çizgi şeklinde dokuya gönderilen 128-512 arasında değişen sayıda ölçüm ışığı ile elde edilen A scan çizgiler yan yana getirilerek B scan ultrason görüntüsüne benzer bir kesit görüntüsü elde edilir. OKT'de göz dokularında aksiyel çözünürlük ilk ticari formlar olan OKT-1 ve 2'de 12-15 µm iken, OKT-3 'te 8-10 µm olmuştur (85).



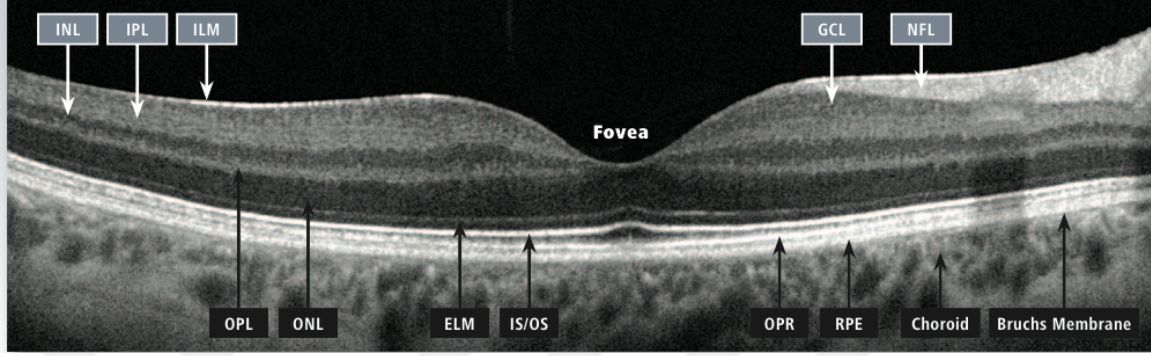
**Şekil 7:** Işık kaynağından gelen ışık beamsplitter denen yarı saydam ayna sayesinde ikiye ayrılır, yarısı göze diğer yarısı referans aynasına gönderilir. Gözdeki doku katmanlarından geri yansıyan ışık dalgaları referans aynasından yansıyanlarla interferometrede birleştirilir. Dalgaların interferansından faydalanılarak doku katmanları görüntülenir.



**Şekil 8:** Glokom birimizizde takip edilen 3 farklı hastanın Makula, Gangliyon Hücre Tabakası ve Retina Sinir Lifi Tabakası OKT incelemelerinin çıktıkları

Son dönemlerde piyasa çıkan fourier-domain OKT cihazları ise ileri derecede yüksek (ultrahigh) çözünürlüklü olup (UHR-OCT), çözünürlük 5  $\mu\text{m}$  düzeyine kadar yükseltilebilmiştir. Time-domain (zaman zemini) OKT'yi Fourier-domain (spektral zemini) OKT'den ayıran iki parametre hız ve çözünürlüktür. Time-domain OKT sistemleri, retinanın farklı tabakalarının yansımalarını ölçmek için referans aynanın mekanik hareketine bağlı olarak çalışır. Bu nedenle saniyede 400 aksiyel (A-Scan)

tarama yapabilir. Buna karşın Fourier - Domain OKT, sabit bir referans aynası ve retinanın tüm tabakalarından eş zamanlı görüntü bilgisi almak için yüksek kapasiteli bir spektrometre kullanır. Bu da saniyede 26 000 aksiyel taramaya eşdeğer bir görüntü elde edilmesini sağlar (86,87).



**Şekil 9 :** Ultra yüksek çözünürlüklü OKT (UHR-OCT) görüntüsü. Retina katmanlarının net bir şekilde ayırt edilebildiğine dikkat ediniz.

Fourier – Domain OKT'nin Time – Domain OKT'ye ikinci üstünlüğü oluşturduğu görüntülerin çözünürlüğüdür. İki sistem de süperluminesan diod ışık kaynağı kullanır. Ancak Fourier – Domain OKT'nin daha geniş spektral bandı, Time – Domain OKT cihazları ile elde edilenden iki kat daha detaylı kesitsel görüntü sağlar. Ultra yüksek çözünürlü OKT, her bir retinal tabakanın, fotoreseptörlerin detayına kadar görüntülenmesine olanak sağlar (88).

Fourier – Domain OKT'nin yüksek tarama hızı, Time – Domain OKT sistemlerinde görüntü bozulmalarına neden olan hareket artefaktların çoğunu ortadan kaldırır. Zira göz hareketlerinden daha hızlı bir tarama hızı, bu kalitenin ortaya çıkmasında önemlidir. Tarama hızının artması görüntüde, göz hareketlerinden kaynaklanan artefaktların oluşmaması açısından en önemli avantajlarından biridir (89).

Yüksek hızlı çekim yapabilmek 3D görüntülemenin de önünü açmıştır. Pupilla dilatasyonu gerekmeksizin çekim yapılabilmesi de avantajlardan bir diğeridir. Bu sistem ile çalışan cihazlarda bir ilk olarak irksal normal hasta veritabanı da bulunmaktadır. Bu sayede farklı irksal değişimlerdeki hata payı azaltılmıştır (89).

OKT biyolojik dokulardan mikron ölçeğinde çözünürlükte tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Ultrasonografi ile analogdur ancak ondan

farklı olarak akustik yansımayı değil, optik yansımayı ölçer. Görüntü almak için ultrasonografide ses dalgaları kullanılırken OKT'de ışık kullanılmaktadır (86). Işığın geriye güçlü bir biçimde yansıtan dokular OKT'de güçlü ışık sinyali verirler ve hiperreflektif olarak değerlendirilirler (retina pigment epiteli gibi). Işığın geriye yansıtma özelliği düşük olan vitreus gibi dokular ise hiporeflektif olarak değerlendirilirler. Retina sinir lif tabakası da hiperreflektiviteye sahip olduğu için OKT'de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir. OKT'de görüntüler B mod ultrasonda olduğu gibi gri tonlarında elde edilebildiği gibi, maviden kırmızıya gökkuşağı tonlarında yalancı bir renklendirme yapılarak da verilebilir. Yalancı renklendirme ile doku katmanları birbirinden daha iyi ayırt edilebilmektedir. Burada hiperreflektif dokular (RSLT, retina pigment epiteli, fotoreseptör tabakası gibi) kırmızı ile hiporeflektif (vitreus, retina dış nükleer tabakası gibi) veya ışığı absorbe eden dokular (kan damarları, hemoraji gibi) ise mavi-siyah renk tonları ile yansıtılmakta, reflektivitesi bu iki uç nokta arasında yer alan doku katmanları ise kırmızı ile mavi arasındaki diğer gökkuşağı renkleriyle ifade edilmektedirler (84-88).

### **2.5.2. Glokomun Tanı ve Takibinde OKT'nin Kullanımı**

Glokomda OKT'nin sağladığı dört ana parametreden faydalanılmaktadır:

- a. Peripapiller retina sinir lif tabakası kalınlık ölçümü
- b. Gangliyon hücre kompleksi kalınlığı
- c. Optik sinir başı analizi
- d. Maküla analizi

#### **2.5.2.1. Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlık Ölçümü**

Bu değerlendirmede OKT ile optik sinir çevresinde silindirik bir tarama yapılmakta, bu kesit iki boyutlu düzlemde yansıtılmaktadır. Yapılan tekrar edilebilirlik (reproducibility) çalışmalarında en güvenilir sonuç 3.45 mm çaplı dairesel kesitle elde edildiği ve böylece büyük ve peripapiller atrofisi olan diskler de daha iyi değerlendirilebildiği için, standart olarak 3.45 mm çaplı dairesel kesit kullanılmaktadır (90). Retina sinir lif tabakası (RSLT) kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemi ihtiyacı olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. Taramanın yapılması OKT 1-2'de 1 saniye,

OKT 3'de ise 0,5 saniye sürmektedir.

OKT 1-2 ile ortalama peripapiller RSLT kalınlığı 95 µm olanların %50'sinde görme alanı kaybı saptanmıştır (91). Yaşla beraber OKT ile yapılan RSLT kalınlık ölçümlerinde her 10 yıllık yaşlanma ile RSLT kalınlığında yaklaşık 1 µm'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. RSLT kalınlığı ile görme alanı testleri arasında da yüksek derecede korelasyon saptanmıştır. Normal, oküler hipertansiyonlu ve primer açık açılı glokomlu gözler OKT ile yapılan RSLT kalınlığı ile görme alanı global indeksleri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada normal ve oküler hipertansiyonlu gözler ile glokomlu gözler arasında ortalama RSLT kalınlıklarında anlamlı farklar olduğu ve OKT ile saptanan RSLT kalınlık ölçümlerinin görme alanı indeksleri ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (91).

Glokomda fokal görme alanı defektleri veya red free fotoğraflarla saptanan fokal RSLT defektleri ile OKT peripapiller RSLT ölçümlerinde saptanan fokal defektler arasında büyük oranda korelasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (92).

OKT 3'te RSLT kalınlığı yaşa göre oluşturulmuş bir normogram içinde gösterilerek hekime değerlendirme açısından kolaylık sağlanmıştır. Fourier domain OKT cihazlarında ise yaşa ve irksal değişime göre normatif hasta veritabanı ile karşılaştırma yapılarak değerler verilmektedir. RSLT anatomik yapıyla uyumlu olarak superior ve inferior kadrantlarda çift hörgüç dağılımı göstermektedir: Superior ve inferior da kalın nazal ve temporalde ise incedir (86,90).

OKT'nin RSLT analiz çıktısında, bulunan değerler, sağlıklı populasyondaki retina kalınlık varyasyonunu içeren normatif veritabanıyla kıyaslanır ve hastanın yaşına göre normalden ne kadar sapma gösterdiğini renkli grafikler vasıtasıyla sunar. Beyaz ve yeşil bantlar normal, sarı sınırdaki değerleri, kırmızı ise anormal değerleri gösterir. Sağlıklı populasyonun %5'i yeşilin üstündeki beyaz, %90'ı yeşil, %4'ü sarı ve %1'i ise kırmızı bantta yer alır (13, 86).

### **2.5.2.2 Gangliyon Hücre Kompleksi Kalınlığı**

Glokomun retina gangliyon hücre kaybı ile seyreden bir hastalık olduğu bilinmektedir. Son yıllarda geliştirilen OKT cihazları, üzerlerindeki yazılımların da yardımıyla gangliyon hücre kompleksi (GHK) kalınlıkları hakkında numerik veri

sağlayabilmektedirler.

Retina gangliyon hücreleri 3 tabakadan oluşur :

- 1) Gangliyon hücre aksonlarından oluşan retina sinir lifi tabakası (RSLT)
- 2) Gangliyon hücre gövdesinden oluşan gangliyon hücre katmanı (GHK)
- 3) Gangliyon hücre dendritlerinden oluşan iç-plexiform tabaka (IPL)

Üç katmandan oluşan bu anatomik yapı gangliyon hücre kompleksi (GHK) olarak adlandırılır. Glokomda gangliyon hücre ölümünden dolayı bu tabaka incelir. Yeni çıkan OKT cihazları ile doğrudan bu 3 katmanın kalınlığının kaybının analizi yapılabilmektedir. Günümüz OKT teknolojisi sayesinde GHK kalınlığını diğer retinal katmanlardan ayırmak mümkün hale gelmiştir.

#### **2.5.2.3. Optik Sinir Başı Analizi**

Optik sinir merkezinden geçen 30 derece aralıklı 6 radyal OKT kesiti kullanılarak optik sinir başı ve optik sinir çukurunun topografik haritası çıkarılabilmektedir. Pigment epitelinin bulunduğu düzlemin 150 µm üzerinden geçen transvers hattın altında kalan bölge disk çukurluğu (cupping) olarak kabul edilmekte ve bu şekilde cup-disc oranı, rim alanı, rim hacmi, cup alanı, cup hacmi hesaplanabilmektedir. Glokom tanı ve takibinde önemli olan bu parametreler böylece objektif bir şekilde elde edilebilmektedir. OKT ile elde edilen optik sinir başı görüntü ve parametreleri ile diğer bir görüntüleme yöntemi olan confocal scanning laser ophthalmoscopy (SLO, HRT) ile elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (79, 80). Bu iki yöntem karşılaştırıldığında optik disk kenarının kullanımdan bağımsız belirlenebilmesi, referans düzlemine ihtiyaç duyulmaması OKT'nin avantajları olarak göze çarparken, tekrarlanabilirliğinin HRT'ye göre düşük olması, halen onaylanmış bir normatif veri tabanının olmaması da optik disk parametrelerinin değerlendirilmesi açısından OKT'nin dezavantajları olarak kabul edilebilir (69).

#### **2.5.2.4. Makula analizi**

Makulada kalınlık analizi yapılırken önemli olan, OKT ile yapılan altı taramanın foveada santralizasyonudur. Görme keskinliği iyi olan hastalarda bu kolaydır ve

hastanın internal fiksasyon ışığına fikse olması yeterlidir. Ancak, koryoretinal hastalığı olan kişilerde görme keskinliği düşük olabilmekte ve makulanın normal yapısı bozulduğu için foveal santralizasyon bazen zor olmaktadır.

OKT yazılımı, retina kalınlığını hesaplarken her bir aksiyel mod taramada göreceli olarak yüksek yansımaları olan iki nokta arası mesafeyi hesaplar. İç retina sınırı olarak vitreoretinal ara yüzeyi ve dış retina sınırı olarak da retina pigment epiteli-fotoreseptör katını belirler ve mesafeyi ölçer. Dış retina sınırını oluşturan yüksek yansıtıcı tabaka iç ve dış olmak üzere iki kısımdan oluşur. Daha ince olan iç kısım fotoreseptörlerin iç ve dış segment bileşkesi, dış kısmı ise fotoreseptör koryokapiller komplekstir ve daha kalın bir alandır. Huang ve ark. (93), deneysel çalışmalarında yüksek reflektiviteli alanın histolojik olarak fotoreseptörlerin iç ve dış segmentleri, retina pigment epiteli ve ön koroidal kısımlar olduğunu göstermişler ve bunu dış retina-koroid kompleksi olarak adlandırmışlardır (94).

OKT yapılırken 6x6 mm alanda enlemesine makulayı tarayan, 5 mikron aksiyel çözünürlükteki 256 seri paralel OKT B-scan görüntüsü elde edilir. Her alanda retinal kalınlık ölçülerek makulanın topografik haritası elde edilir (95). Topografik olarak 9 makular alanı kapsayan Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) alan şablonu kullanılır (96). ETDRS şablonu, foveayı temsil eden santral 1 mm çapında daire ile, 3mm çapında iç halka ve 6 mm çapında dış halkadan oluşur. İç ve dış halkalar; süperior, nazal, inferior ve temporal olmak üzere dört kadrana bölünür. Böylece makular alan; fovea, iç temporal, iç süperior, iç nazal, iç inferior, dış temporal, dış süperior, dış nazal ve dış inferior olmak üzere 9 bölgeye ayrılır (97). Ayrı ayrı tüm kadrarlarda ve ortalama makular kalınlık hesaplanır. Ortalama makular kalınlık, fovea dışında kalan 8 kadranın ortalaması olarak hesaplanır (95). 6x6 mm'lik ETDRS şablonu daha önceki çalışmalarda da hesaplamada kullanılmıştır (98,99).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma en az 5 senedir İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Glokom Polikliniği'nde izlenmekte olan primer açık açılı glokom (PAAG) ve psödoeksfolyasyon (PEF) glokomu tanılı hastaların, rutin takip protokolleri esnasında yapılan görme alanı testleri (Humphrey HFA-II 720i Automated Perimetry, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) ve optik koherens tomografi (Cirrus HD-OCT Model 500, Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) incelemelerinden elde edilmiş ve izlem dosyalarına işlenmiş verilerin kullanılmasıyla retrospektif olarak yapılmıştır. Kontrol grubu verileri ise genel göz polikliniğe başvuran, görme alanı ve OKT incelemeleri yapılarak kayda geçirilmiş ve herhangi bir patoloji tespit edilmemiş hastaların takip dosyalarından elde edilmiştir. Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak onay alınmıştır.

Çalışmaya toplam 94 hasta (51 kadın, 43 erkek) dahil edilmiştir. PAAG grubunda 18'i kadın, 14'si erkek toplam 32 hasta, PEF glokomu grubunda 12'si kadın, 18'i erkek toplam 30 hasta, kontrol grubunda ise 21'i kadın, 11'i erkek toplam 32 hasta mevcuttur. Oküler ve/veya kranyal travma öyküsü olan hastalar, glokom dışı optik nöropati tespit edilen hastalar, maküler patolojisi olan hastalar, retina cerrahisi geçirmiş hastalar, retinal laser fotokoagülasyon uygulanmış hastalar,  $\pm 5$  dioptrinin üzerinde sferik ve  $\pm 3$  dioptrinin üzerinde silindirik kırma kusuru olan hastalar, organik veya fonksiyonel ambliyopi hastaları ile serebral patolojisi olan hastalar verilerde hataya sebep olabileceğinden çalışma dışı bırakılmıştır.

Bilgisayarlı görme alanı testi (statik akromatik), Humphrey HFA-II 720i Automated Perimetry (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) ile 30-2 SITA (Swedish Interactive Thresholding Algorithm) Standard algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Güvenilirlik indeksleri uygun olan hastaların MD, PSD ve VFI değerleri kayıt altına alınmıştır.

Optik Koherens Tomografi incelemesi ise Cirrus HD-OCT Model 500 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) cihazıyla yapılmıştır. Cihazın Optic Disc Cube 200x200 modülü 6x6x2mm'lik alanda 40.000 adet aksiyel tarama görüntüsü elde

etmektedir. Elde edilen görüntüler sonucunda ortalama RSLT kalınlığı, RSLT kadran kalınlığı, nöroretinal rim alanı, disk alanı, ortalama cup hacmi, vertikal ve ortalama C/D oranları numerik veri olarak verilmekte, verilerin cihaz belleğindeki normotif data ile karşılaştırılması sonucu sağlıklı kabul edilen parametrelerden ne kadar sapma gösterdiği renk kodlu haritalar ile gösterilmektedir. Her olguda peripapiller RSLT kalınlığı ölçümleri için, 3,46 mm çaplı tarama halkası, optik disk santralde olacak şekilde yerleştirilerek ve aynı operatör tarafından gerçekleştirilmiştir. Çekim ile elde edilen verilerden ortalama peripapiller RSLT kalınlığı kayda alınmıştır.

OKT ile makula ve gangliyon hücre kompleksi (GHK) kalınlık ölçümleri de yapılmıştır. Macular Cube modülü 6x6x2mm alanda enlemesine tarama yapmakta, 5 mikron aksiyel çözünürlük sağlamak ve 512x218 seri paralel OKT B-scan görüntüsü oluşturulmaktadır. Tarama verilerini inceleyen Cirrus 8.0 yazılımı ile makulanın topografik haritası elde edilmektedir. Yazılımın gangliyon hücre analizi (Ganglion Cell Analysis – GCA) algoritması makula katmanlarının ayırt edilmesini mümkün kılmaktadır. Bu algoritma ile RSLT'nin dış sınırı ile iç pleksiform tabaka (IPL)'nin dış sınırı tespit edilmektedir. Bu sınırların arasında kalan bölge retina gangliyon hücrelerinin ve iç pleksiform tabakanın oluşturduğu segment olup retina gangliyon hücre tabakasının mevcut yapısal durumu açısından kuvvetli bir indikatördür. Algoritma, elde edilen görüntüler üzerinden minimum GHK+IPL, ortalama GHK+IPL ve 6 sektöre ayrılmış halde makular GHK kalınlık verilerini numerik ve normotif data ile kıyaslama sonrası normalden ne kadar sapma gösterdiğine dair renk kodlu harita şeklinde gösterebilmektedir. Çalışmaya dahil ettiğimiz ve OKT cihazının Macular Cube modülü ile görüntülemesi yapılmış olan hastaların santral makula kalınlığı, ortalama makula kalınlığı, minimum ve ortalama GHK+IPL kalınlıkları ile her bir sektördeki makular GHK kalınlık verileri kayda alınmıştır.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

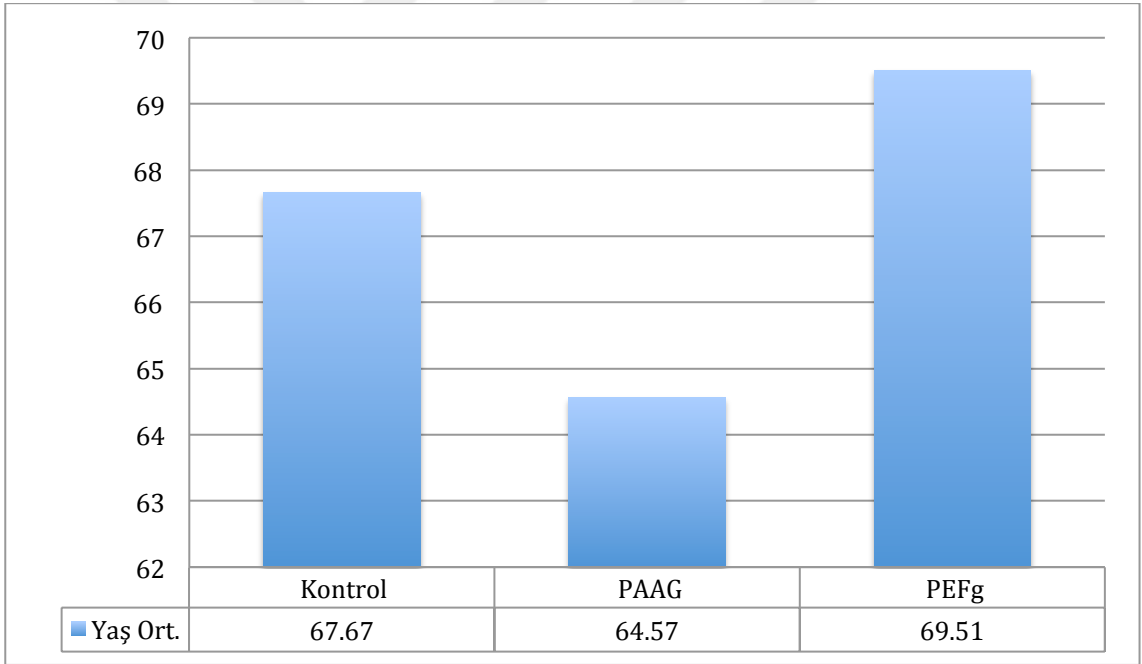
İstatistiksel analizler SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Science 13.0) (SPSS Inc. Chicago IL,USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Ölçülebilir değişkenler, ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) olarak verilmiştir. Bağımsız gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi) kullanılmıştır. Gruplar arası cinsiyet farklılığını değerlendirmede Ki-Kare testi kullanılmıştır. Gruplardaki bağımsız değişkenlerin grup içi korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Test sonuçları p değerine göre değerlendirilmiş olup  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



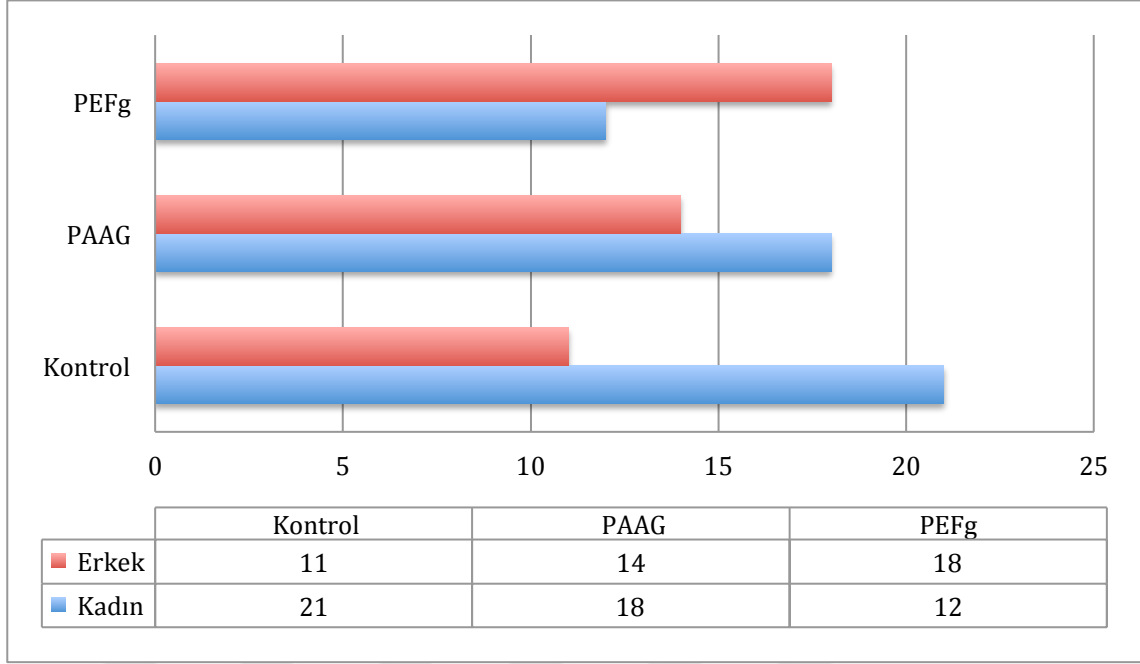
## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya toplam 94 hasta (51 kadın, 43 erkek) dahil edildi . PAAG grubunda 18'i kadın, 14'ü erkek toplam 32 hastanın 59 gözü, PEF glokomu grubunda ise 12'si kadın, 18'i erkek toplam 30 hastanın 37 gözü mevcuttu. Kontrol grubunda 21 kadın 11 erkek toplam 32 hasta mevcut olup 60 göz çalışmaya dahil edildi. PAAG grubunda yaş ortalaması  $64,57 \pm 15,16$  , PEF glokomu grubunda yaş ortalaması  $69,81 \pm 12,09$  olarak hesaplandı. Hastaların gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).



**Grafik 1:** Grupların yaş ortalaması



**Grafik 2:** Gruplarda cinsiyet dağılımı

## 4.2. Görme Alanı ve OKT parametreleri

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol grubu VFI ( $98,60 \pm 1,21$ ), MD ( $-1,23 \pm 1,58$ ), ortalama RSLT ( $76,50 \pm 14,09$ ), santral makula kalınlığı ( $253,31 \pm 20,21$ ) ve ortalama GHK ( $69,77 \pm 14,58$ ) değerlerinin PAAG ve PEF grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir.

**Tablo 1:** Kontrol, PAAG ve PEFg gruplarının karşılaştırma tablosu

	Kontrol		PAAG		PEFg		p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Ortalama GHK	<b>75,15</b>	<b>13,04</b>	51,55	12,83	52,14	11,71	<b>,000***</b>
VFI	<b>98,60</b>	<b>1,21</b>	40,33	24,92	35,59	22,58	<b>,000***</b>
MD	<b>-1,23</b>	<b>1,58</b>	-20,02	8,04	-20,89	8,18	<b>,000***</b>
PSD	2,13	,69	<b>10,22</b>	<b>3,38</b>	<b>9,60</b>	<b>3,15</b>	<b>,000***</b>
Ortalama RSLT	<b>76,50</b>	<b>14,09</b>	54,73	10,26	53,57	8,99	<b>,000***</b>
Santral Makula Kalınlığı	<b>253,31</b>	<b>22,21</b>	229,33	25,48	228,57	39,82	<b>,000***</b>

Görme alanı parametrelerinden VFI, PAAG grubunda  $40,33\pm 24,92$  olarak tespit edilmiştir. Bu değer PEF glokomu grubu için  $35,59\pm 22,58$ 'dir. VFI parametresi açısından her iki grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcutken veya PAAG ve PEFg arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

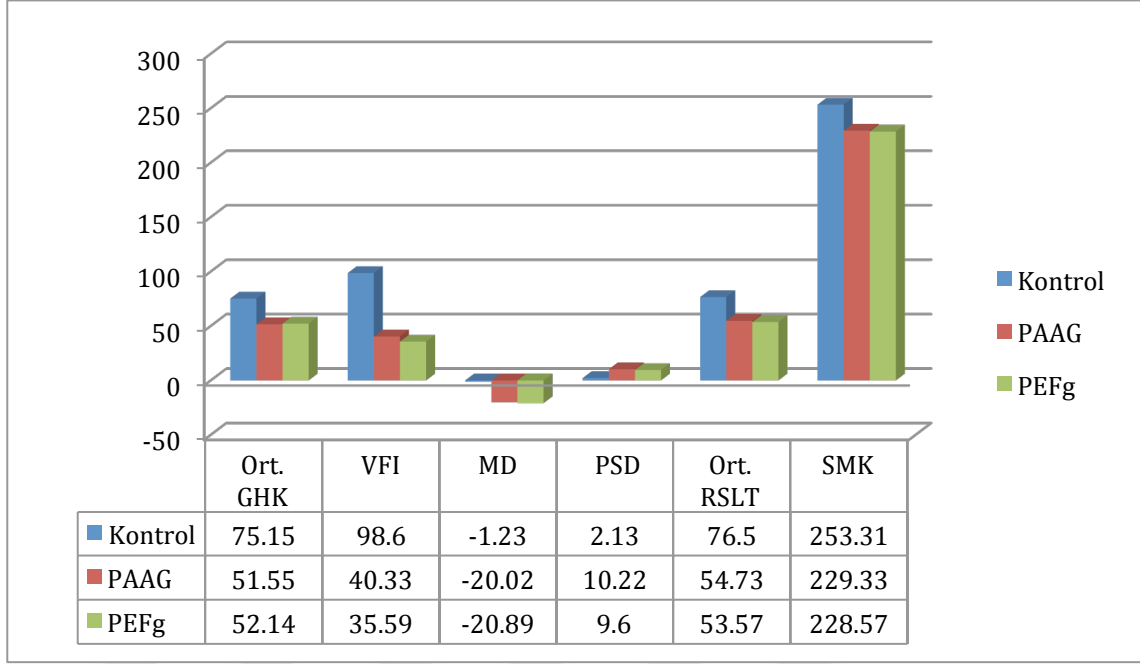
MD değeri PAAG grubu için ortalama  $-20,02\pm 8,04$  olarak bulunmuştur. PEF glokomu grubunda ise bu değerler sırasıyla  $-20,89\pm 8,18$ 'dir. MD parametresi açısından da kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur ( $p<0.001$ ).

PSD değeri PAAG grubunda ortalama  $10,22\pm 3,38$ 'dir. PEF glokomu için bu değer  $9,60\pm 3,15$  olarak bulunmuştur. Bu parametre açısından PAAG ve PEFg grubunda değerler kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir ( $p<0.001$ ).

Ortalama GHK değerleri PAAG grubunda  $51,55\pm 12,83$  olarak bulunmuştur. PEF glokomu grubunda bu değer  $52,14\pm 11,71$ 'dir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında bu değerler PAAG ve PEFg gruplarında anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

Gruplar, ortalama RSLT parametresi açısından irdelendiğinde de aynı sonuç göze çarpmaktadır. PAAG grubu için ortalama  $54,73\pm 10,26$ ; PEF glokomu grubu için de  $53,57\pm 8,99$  olup istatistiksel olarak kontrol grubundan anlamlı derece düşük değerler elde edilmiştir ( $p<0.001$ ).

Santral makula kalınlığı PAAG grubunda ortalama  $229,33\pm 25,48$  bulunmuştur. PEF glokomu grubunda ise bu değer  $228,57\pm 39,82$  'dir. Bu parametre açısından da kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük değerler PAAG ve PEFg grupları için söz konusudur.



**Grafik 3:** Gruplar arası OKT ve GA parametrelerinin karşılaştırılması

### 4.3. PAAG Grubu

#### 4.3.1. PAAG grubunda OKT Parametreleri ve GHK'nın Görme Alanı Parametreleri ile İlişkisi

Bu çalışmada 32 PAAG hastasının 59 gözünden elde edilen veriler irdelendiğinde MD parametresinin, ortalama RSLT kalınlığı ( $r=0.397$ ,  $p<0.05$ ) ile orta derecede, 3 sektörde GHK kalınlığı ( $r=0.308$ ,  $0.329$ ,  $0.426$   $p<0.05$ ) ile orta derecede ve VFI ile ( $r=0.945$ ,  $p<0.005$ ) istatistiksel olarak kuvvetli korelasyon gösterdiği görülmektedir.

**Tablo 2:** PAAG grubu korelasyon tablosu

PAAG	VFI	MD	PSD	Ort. RSLT	SMK
MD	,945***				
PSD	-,266	,206			
Ort. RSLT	,347*	,397**	-,002		
SMK	,243	,170	,083	,394**	
GHK1	,346*	,308*	,113	,612***	,639***
GHK2	,359**	,329*	,002	,643***	,634***
GHK3	,432**	,426**	-,024	,602***	,675***
GHK4	,219	,238	,141	,416**	,678***
GHK5	,153	,140	,109	,441***	,755***
GHK6	,299*	,255	,156	,494***	,675***
Ort. GHK	,306*	,253	,092	,529***	,748***
Minimum GHK	,140	,147	-,053	,417**	,746***

PAAG grubunda ortalama RSLT kalınlığı ve santral makula kalınlığı, tüm sektörlerde GHK ile kuvvtli pozitif korelasyon göstermektedirler ( $r>0.4$ ,  $p<0.01$ ). VFI parametresinin OKT parametreleri ile karşılaştırılmasında ise ortalama RSLT kalınlığı ( $r=0.347$ ,  $p<0.001$ ) ve ortalama GHK kalınlığı ( $r=0.306$ ,  $p<0.001$ ) ile istatistiksel olarak anlamlı ve genel olarak orta derecede korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

#### 4.4. PEF Glokomu Grubu

##### 4.4.1. PEF Glokomu Grubunda OKT Parametreleri ve GHK'nın Görme Alanı Parametreleri ile İlişkisi

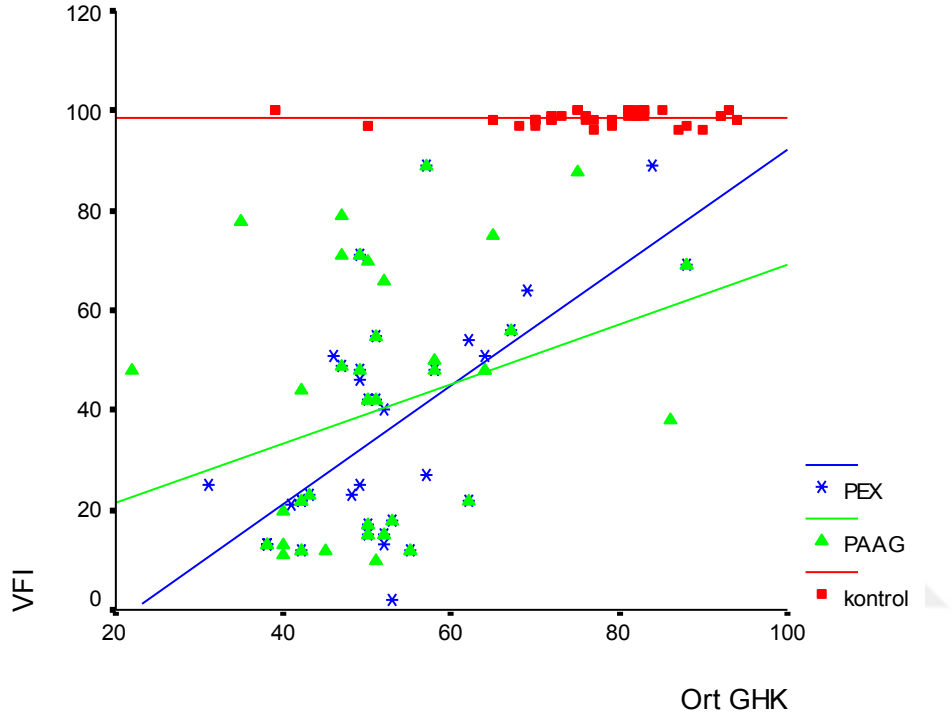
30 PEF glokomu hastasının 37 gözünden gözden elde edilen verilere göre MD değeri özellikle ortalama RSLT ile ( $r=0.618$ ,  $p<0.001$ ) anlamlı ve kuvvetli pozitif korelasyon göstermektedir. Bunun dışında da ortalama makula hacmi ( $r=0.333$ ,  $p<0.001$ ), ortalama GHK kalınlığı ( $r=0.573$ ,  $p<0.001$ ), minimum GHK kalınlığı ( $r=0.472$ ,  $p<0.001$ ) ve tüm sektörlerde makular GHK kalınlığı ile de istatistiksel olarak anlamlı ve orta derecede pozitif korelasyon mevcuttur.

PSD değerleri de ortalama RSLT kalınlığı ( $r=-0.221$ ,  $p<0.05$ ), ortalama makula kalınlığı ( $r=-0.138$ ,  $p<0.05$ ) ve minimum GHK kalınlığı ( $r=-0.241$ ,  $p<0.05$ ) ile zayıf ve negatif korelasyon göstermektedir.

**Tablo 3:** PEF Glokomu grubu korelasyon tablosu

PEF	VFI	MD	PSD	Ort. RSLT	SMK
MD	,914***				
PSD	-,257	,041			
Ort. RSLT	,552***	,618***	-,221		
SMK	,272	,333*	-,138	,406*	
GHK1	,594***	,545***	-,092	,699***	,464**
GHK2	,531***	,518***	-,139	,559***	,411*
GHK3	,679***	,689***	-,161	,669***	,460**
GHK4	,721***	,707***	-,158	,640***	,409*
GHK5	,483**	,475**	-,082	,620***	,464**
GHK6	,430**	,400*	,031	,555***	,350*
Ort. GHK	,615***	,573***	-,050	,633***	,456**
Minimum GHK	,429**	,472**	-,241	,579***	,406*

VFI değerlerine bakıldığında, ortalama RSLT ( $r=0.552$ ,  $p<0.001$ ), tüm sektörlerde GHK ( $r>0.43$ ,  $p<0.01$ ) ve ortalama GHK kalınlığı ( $r=0.615$ ,  $p<0.001$ ) ile kuvvetli pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Tablo incelendiğinde ortalama RSLT kalınlığının da tüm sektörlerde GHK ile kuvvetli pozitif ( $r>0.570$ ,  $p<0.001$ ) korelasyon gösterdiği izlenmektedir.



**şekil 10** : Kontrol, PAAG ve PEF Glokomu gruplarında VFI ile GHK iliřkisini gösteren regresyon analizi.

## 5. TARTIŞMA

Primer açık açılı glokom (PAAG) geniş ön kamara açısı ile birlikte GİB'in 21mmHg'den yüksek seyrettiği, optik disk ve retina sinir lifi tabakasında geri dönüşümsüz hasar ile karakterizedir. Bugün için 40 yaş üzeri erişkinlerde en sık görülen glokom tipi olup kronik, bilateral ve çoğunlukla asimetriktir (19). Tüm dünyada PAAG prevalansı giderek artmaktadır. Dünya çapında 40 yaş üstündeki popülasyonda, Avrupa'da %1-3, Asya'da %1-4, Afrikada %1-8 olmak üzere değişken prevalanslar bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda PAAG'nin insidansı ile ilgili veriler de değişkendir. Avrupa toplumunda PAAG'nin yıllık insidansı %0.1-0.2 olarak bildirilmişken, Barbados göz çalışmasının verilerine göre siyah katılımcılarda yıllık insidans %0.5'e kadar çıkmıştır (100,101).

PAAG'de yaş ve ırk bilinen risk faktörleridir. Glokoma yakalanma olasılığının her bir dekada beyaz ırkta 2.05, siyahi ırkta 1.61 ve Asya ırkında 1.57 kat arttığı bildirilmiştir. Siyahi ırk, tüm yaşlarda en yüksek glokom prevalansına sahiptir. 70 yaş üzerinde glokom prevalansı Asya ırkında %3, beyaz ırkta %6 ve siyahi ırkta %16 olarak bulunmuştur. Siyahi ırkta ortalama glokom başlangıç yaşının da daha erken olduğu bilinmektedir (102).

Cinsiyet dağılımını değerlendiren çalışmaların bir kısmı kadın erkek oranının eşit olduğunu bildirirken, bazı çalışmalarda bu oranın erkekler lehine artmış olduğu görülmektedir (102). Belirgin bir kalıtım paterni bulunmamakla birlikte aile hikayesi de iyi bilinen bir risk faktörüdür. Baltimore Göz Çalışması'nda birinci derece akrabalarında PAAG olan bireylerde PAAG gelişme riskinin, aile öyküsü olmayanlara göre 2.9 kat arttığı bulunmuştur ve PAAG olgularında ailede glokom öyküsü sıklığı %13 olarak bildirilmiştir. Bunun yanında PAAG'li hastanın birinci derece akrabalarında PAAG riskinin normal popülasyona göre 7-10 kat yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (103). Farklı çalışmalarda, PAAG hastalarının %34-56'sının, akrabalarından en az birinde glokom tanısı olduğu, PAAG'li kişilerin çoğunun hastalığının farkında olmaması nedeniyle gerçek oranların daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (104, 105). Uhm ve arkadaşları, aile hikayesini, oküler hipertansiyonlu (OHT) hasta grubunda, PAAG'li gruba göre daha belirgin bir risk faktörü olarak belirlemiş ve OHT'li hasta grubunda aile hikayesi sıklığını (%47), PAAG'li hasta

grubuna göre (%19) daha yüksek bulmuştur (106).

Psödoeksfolyasyon (PEF) ve glokom birlikteliği 'Psödoeksfolyasyon Glokomu' olarak adlandırılır. Tüm glokom çeşitleri arasında yaklaşık %25 oranında izlenir (46). Yalaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PEF'li gözlerde glokom sıklığı %34.3, glokom hastalarında PEF görülme sıklığı ise %46.9 olarak rapor edilmiştir (42). PEF glokomu olguları daha yüksek GİB ile prezente olmaları ve buna paralel olarak daha şiddetli optik sinir hasarı ve daha ileri görme alanı defekti izlenmesi ile PAAG olgularından ayrılırlar (47,48). Ayrıca PEF glokomu olgularında GİB genellikle tedaviye daha dirençlidir ve daha sık cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır(49). Elektron mikroskopi çalışmaları PEF glokomlu gözlerde lamina kribrosa bölgesinde elastosis olduğunu göstermiştir (50). Aynı zamanda bu gözlerin oküler kan akımında bozulma olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (51,52).

Görme alanı (GA), glokomda tanı, evrelendirme ve progresyon takibi açısından halen en temel test olma özelliğini korumaktadır. GA parametreleri içerisinde en yeni olan ve Bengtsson ve Heijl tarafından geliştirilen Görme Alanı İndeksi (VFI), görme fonksiyonunu yaşa göre düzeltilmiş normal sensitivitenin yüzdesi şeklinde ifade etmektedir (80, 82). Bu nedenle tamamen sağlıklı bir görme alanına sahip görme alanında VFI değeri %100, absolu görme alanı kaybında VFI %0 olarak alınmaktadır. Bu değer Humphrey Field Analyzer HFA-IIi cihazında mevcut olan STATPAC yazılımı ile otomatik olarak hesaplanmaktadır.

VFI glokomda progresyon hızını tespit edebilmek ve MD değerlerinin katarakt gibi ortam opasitelerinden etkileniyor olmasından dolayı bu dezavantajı ekarte edebilmek amacıyla geliştirilmiştir (80). VFI hesaplamasında ağırlıklandırma formülasyonu da kullanan çalışmacılar, bu hesaplamada santral görme alanı test noktalarının periferik noktalardan daha baskın şekilde etkili olmasını sağlamışlardır. Ağırlıklandırma formülasyonunun kullanılmasındaki ana prensip vizüel korteksin kortikal magnifikasyon etkisinden faydalanmak ve teorik olarak makulada çok daha yoğun bulunan retina gangliyon hücrelerinin durumu hakkında indirekt bilgi sahibi olmaya çalışmaktır (80). Kortikal büyütme (magnifikasyon), belirli bir görme alanından vizüel kortekse gelen stimulusu işlemekle görevli nöron miktarı olarak tanımlanabilir. Buna

göre, tüm görme alanına kıyasla küçük olan santral görme alanının oluşmasını sağlayan fovea, oldukça küçük bir alan olmasına karşın impuls işleme ve iletimi açısından oldukça yoğun bir nöronal ağa sahiptir. Bu da görme keskinliğinin ve çözünürlüğün foveada en yüksek olmasının nedenidir. Bu bilgiler ışığında VFI değerlerindeki düşüş aynı zamanda makular retina gangliyon hücrelerindeki kaybı da yansıtabilecektir (80-82).

Günümüzde in vivo ortamda retina gangliyon hücre sayımı mümkün değildir. Bu nedenle OKT incelemeleri ile elde edilen görüntülerden faydalanılarak GHK kalınlık hesaplaması için bir takım formüller geliştirilmiştir (107, 108). Bu formüllere dayanılarak yapılan tahmini hesaplamaların da gerçek değerlere oldukça yakın olduğu histolojik incelemeler ile gösterilebilmiştir (107). Elde edilen bu değerlerin, glokomun takip ve evrelendirilmesinde oldukça etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (108-111).

Çalışmamızda PAAG ve PEF glokomu hastalarından elde edilen OKT ve GA verileri incelenmiş, aralarındaki olası korelasyon irdelenmiştir. PAAG grubundaki hastalardan elde edilen verilere göre MD parametresinin, ortalama RSLT kalınlığı ( $r=0.397$ ,  $p<0.05$ ) ile orta derecede, 3 sektörde GHK kalınlığı ( $r=0.308$ ,  $0.329$ ,  $0.426$   $p<0.05$ ) ile orta derecede ve VFI ile ( $r=0.945$ ,  $p<0.005$ ) istatistiksel olarak kuvvetli korelasyon gösterdiği görülmektedir. Ortalama RSLT kalınlığı ve santral makula kalınlığı, tüm sektörlerde GHK ile kuvvetli pozitif korelasyon göstermektedirler ( $r>0.4$ ,  $p<0.01$ ). Literatürde PAAG tanılı hastalarda, MD değerlerinin özellikle RSLT değerleri ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (112-114). Ajtony ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar kontrol, preperimetrik glokom ve PAAG grubu olarak gruplandırılmış, kontrol ve preperimetrik glokom grubunda MD değerleri ile RSLT değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamış, PAAG grubunda kuvvetli korelasyon tespit edilmiştir (112). PSD cut-off değerini 1.9dB olarak PAAG grubunu alt gruplara ayıran çalışmacılar, daha erken evre PAAG hastalarında tespit etmiş oldukları kuvvetli korelasyonun istatistiki olarak zayıfladığını göstermişlerdir (112). Biz de çalışmamızda PAAG grubundaki RSLT – MD korelasyonunun nispeten daha zayıf çıkmasını, hasta dağılımının homojen olmayıp daha erken evre hastaların ağırlıklı olarak çalışmaya dahil edilmiş olmasına bağlamaktayız.

PEF glokomlu hasta grubu irdelendiğinde, MD değeri ile özellikle ortalama RSLT ( $r=0.618$ ,  $p<0.001$ ) arasında anlamlı ve kuvvetli pozitif korelasyon izlenmektedir. Bunun dışında da ortalama makula hacmi ( $r=0.333$ ,  $p<0.001$ ), ortalama GHK kalınlığı ( $r=0.573$ ,  $p<0.001$ ), minimum GHK kalınlığı ( $r=0.472$ ,  $p<0.001$ ) ve tüm sektörlerde makular GHK kalınlığı ile de istatistiksel olarak anlamlı ve orta derecede pozitif korelasyon mevcuttur. Kwon ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada, MD değerleri ile OKT parametreleri arasında korelasyon varlığını teyit eden sonuçlar bildirmiş ve görme alanı defektinin derinleşmesi ile korelasyonun da daha belirgin hale geldiğini belirtmişlerdir (113).

PAAG grubu VFI parametresinin OKT parametreleri ile karşılaştırılmasında ise ortalama RSLT kalınlığı ( $r=0.347$ ,  $p<0.001$ ) ve ortalama GHK kalınlığı ( $r=0.306$ ,  $p<0.001$ ) ile istatistiksel olarak anlamlı ve genel olarak orta derecede korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca 6 sektörde de GHK kalınlığı ve VFI arasında, sektörler arası fark izlenmemekle birlikte pozitif ve anlamlı bir korelasyon mevcuttur.

PEF glokomu grubu VFI değerlerine bakıldığında, ortalama RSLT ( $r=0.552$ ,  $p<0.001$ ), tüm sektörlerde GHK ( $r>0.43$ ,  $p<0.01$ ) ve ortalama GHK kalınlığı ( $r=0.615$ ,  $p<0.001$ ) ile kuvvetli pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Tablo – 3 incelendiğinde ortalama RSLT kalınlığının da tüm sektörlerde GHK ile kuvvetli pozitif ( $r>0.570$ ,  $p<0.001$ ) korelasyon gösterdiği izlenmektedir.

VFI, geliştirilme amacı ve formülasyonu itibariyle teorik olarak retina gangliyon hücre miktarı ile paralellik göstermesi beklenen nispeten yeni bir parametredir. Bizim çalışmamızda da OKT verileri ile, özellikle de ortalama ve minimum GHK kalınlıkları ile istatistiksel olarak anlamlı ve güçlü pozitif bir korelasyon mevcuttur. Literatürde VFI ile OKT verilerini karşılaştıran tek bir çalışma mevcuttur. Medeiros ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada VFI ile gangliyon hücre kompleksi karşılaştırılmıştır. Çalışmalarında OKT'den elde ettikleri GHK verilerini, Harweth'in daha önce öne sürdüğü formülü kullanarak tahmini retina gangliyon hücre sayısına çevirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda VFI ile gangliyon hücre miktarı arasında non-lineer bir korelasyon tespit etmişlerdir (82,107). Bu çalışma bulgularımızı desteklemektedir. Ayrıca bulgularımıza göre VFI değerleri diğer OKT parametreleri ile de anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir.

VFI ile OKT parametreleri arasındaki bu korelasyona rağmen bu indeksin kısıtlamaları da söz konusudur. Kısıtlamalardan bir tanesi hasta yaşıdır. Genç yaşta bireylerde daha yüksek sayıda gangliyon hücresi mevcut olup, bununla %100 VFI değeri elde edilirken, ilerleyen yaşla birlikte bu sayı düşmekte, ona rağmen normal bir görme alanında VFI değeri yine %100 olarak bulunabilmektedir. Bu da farklı yaş grupları arasında aynı oranda VFI değişiminin, farklı miktarlarda hücre kaybına tekabül etmesine, dolayısıyla hastalık progresyon takibinde bu indeksin güvenilirliğinin azalmasına neden olmaktadır (111,114).

Glokomun evresi de VFI açısından önem arz etmektedir. Aynı orandaki VFI düşüşü, hastalığın erken evrelerinde daha yüksek miktarda retina gangliyon hücre varlığı nedeniyle, geç evrelere göre çok daha yüksek miktarda hücre kaybına işaret edecektir. Bir başka deyişle, VFI'daki %1'lik değişim, hastalığın farklı evrelerinde farklı miktarlarda hücre kaybı anlamına gelecek, bu da yanlış yönlendirici bir kriter olmasına yol açabilecektir (82).

VFI parametresinin bir diğer handikapı, yaygın ortam opasitelerine karşı dirençli olmasıdır. Katarakt gibi diffüz ortam opasitelerine bağlı oluşan generalize depresyon artefaktını ekarte etmek, fikrin ortaya atılmasındaki amaçlardan başlıcasıdır (80). Ancak bugün glokomun erken evrelerinde, henüz RSLT defekti ve aşikar GA bulgusu görülmeden de GA'da generalize depresyon izlenebildiği bilinmektedir (115, 116). Artes ve arkadaşları yaptıkları çalışmada -5 dB MD değeri tespit edilen gözlerde dahi VFI'nın %100'e yakın olabildiğini göstermişlerdir (117).

VFI, hesaplanmasında kullanılan algoritma ve geliştirilme amacı itibarıyla retina gangliyon hücre tabakasındaki değişimi göstermesi beklenen yeni bir parametredir. Hasta yaşının ve glokom evresinin retina gangliyon hücre sayısını etkilemesi, VFI'nın tek başına tanı ve takip parametresi olarak kullanılmasında ana kısıtlayıcı etkenlerdir. Erken evre glokomda görme alanındaki generalize depresyonu atlayabilmesi de göz ardı edilmemesi gereken bir noktadır. Ancak çalışmamızda da tespit ettiğimiz gibi VFI, glokom tanı ve takibinde kullanılan RSLT ve diğer optik sinir parametreleri ile birlikte GHK+IPL kalınlığı ile de pozitif korelasyon göstermektedir. Günümüzde in vivo retina gangliyon hücre sayımının mümkün olmadığı da göz önünde bulundurulduğunda, zaman içerisindeki GHK değişimlerini yansıtması bakımından VFI'nın GHK parametreleri ile birlikte kullanımının glokom progresyon takibinde faydalı olabileceği görüşündeyiz.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda primer açık açılı glokomlu ve psödoeksfoliyasyon glokomlu hastaların görme alanı ve optik koherens parametreleri değerlendirilmiş, özellikle görme alanı indeksi (VFI) ile retina gangliyon hücre kompleksi (GHK) parametreleri arasındaki korelasyon incelenerek şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. Her iki grupta da MD değerleri OKT bulguları ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu korelasyon görme alanı defekti derinleştikçe ve VFI değerleri düştükçe daha belirgin hale gelmektedir.
2. Her iki grupta da PSD değerleri ile OKT bulguları arasında negatif korelasyon mevcuttur. Burada da görme alanı defektinin derinleşmesiyle korelasyon daha güçlü hale gelmektedir.
3. Her iki grupta da VFI değerleri OKT değerleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Özellikle GHK değerleri ile VFI değerleri arasındaki korelasyon, diğer parametrelere kıyasla daha belirgindir. Bu bulgu da VFI'nın GHK durumu hakkında fikir veren ve glokomun progresyonunda yardımcı olabilecek bir parametre olarak kullanılabilmesi görüşünü desteklemektedir.
4. Katarakt gibi diffüz ortam opasitelerini ekarte etmesi nedeniyle çok erken evre glokomda GA'da generalize depresyonu maskeleyebilmesi, -5 dB MD değerlerinde dahi VFI'nın %100'e yakın bulunabilmesi, erken evre glokomda kullanımını kısıtlamaktadır.
5. Genç hasta – yaşlı hasta ve erken evre hastalık – geç evre hastalık durumlarında GHK rezervi farklı olacağından, aynı oranda VFI değişikliği farklı miktarlarda GHK kaybına tekabül edecektir. Takip ve progresyon ön görüşü açısından hatalara yol açabilecek bu durum VFI'nın güvenilirliğini etkilemektedir.
6. Tek başına VFI, sayısal olarak GHK miktarı hakkında fikir vermemekle birlikte zaman içerisindeki değişimi GHK'daki kaybı yansıtmaktadır. Bu nedenle VFI ve GHK parametrelerinin birlikte kullanımı, glokom evrelendirme ve progresyon takibinde yararlı olabilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ojima T, Tanabe T, Hangai M, Yu S, Morishita S, Yoshimura N. Measurement of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Macular Volume for Glaucoma Detection Using Optical Coherence Tomography. *Jpn J Ophthalmol.* 2007;51:197–203.
2. Utine CA, Eren H, Perente , Bayraktar , Yılmaz ÖF. Primer Açık Açılı Glokom Olgularında Görme Alanı Defekt Skorlamasına Göre Optik Koherens Tomografi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi. *Glo-Kat* 2006;1:165-170.
3. Jonas JB, Dichtl A. Evaluation of the retinal nerve fiber layer. *Surv Ophthalmol.* 1996 ;40(5):369-78.
4. Quigley HA, Addicks EM, Gren 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. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:135-146.
5. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, et al.: An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology.* 1992;99:19-28.
6. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al.: Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:77-83.
7. Bowd C, Zangwill LM, Berry CC, Blumenthal EZ, et al . Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:9:1993-2003.
8. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, et al. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 ;43(1):140-5.
9. Kananmori A, Nakamura M, Escano MF, et al. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:513-520.
10. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley HA, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. *Ophthalmology.* 1998;105:224-231.
11. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease ME. Foveal ganglion cell loss in size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:395-400.

12. Podoleanu AG. Optical coherence tomography. *Br J Radiol* 2005;78:976-988.
13. Schuman J.S, Puliafito A.C, Fujimoto J.G. *Everyday OCT, A handbook for Clinicians and Technicians*. Slack Incorporated. 2006; s 53-116.
14. Costello F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying Axonal Loss after Optic Neuritis with Optical Coherence Tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963-969.
15. Messenger HK. Glaukoma and Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1964;71:264-266.
16. Rintelen F. Historical notes on the terms "glaucoma" and "cataract" . *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1977; 170(2):344-9.
17. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:297– 321.
18. Hayreh SS. Pathogenesis of optic nerve damage and visual field defects. In: Heilman K, Richardson KT, editors. *Glaucoma, conceptions of a disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1978. pp. 104–80.
19. Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009 Mar 12;360(11):1113-24
20. Anderson DR, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. *Invest Ophthalmol* 1974;13:771–783.
21. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977;16:426–441.
22. Quigley HA. Ganglion cell death in glaucoma: pathology recapitulates ontogeny. *Austral NZ J Ophthalmol* 1995;23:85 –91.
23. Nickells RW. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death. *Surv Ophthalmol* 1999;43:151– 161.
24. Flammer J. The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;38 Suppl:3-6
25. Haefliger IO, Dettmann E, Liu R, Meyer P, Prunte C, Messerli J, et al. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999;43:51–58.
26. Schuettauf F, Naskar R, Vorwerk CK, Zurakowski D, Dreyer EB. Ganglion cell loss after optic nerve crush mediated through AMPA-kainate and NMDA receptors. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4313–4136.

27. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol*.1996;114:299– 305.
28. Behar-Cohen FF, Goureau O, D’Hermies F, Courtois Y. Decreased intraocular pressure induced by nitric oxide donors is correlated to nitrite production in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:1711–1715.
29. Haefliger IO, Flammer J, Luscher TF. Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2340–2343.
30. Becquet F, Courtois Y, Goureau O. Nitric oxide in the eye: multifaceted roles and diverse outcome. *Surv Ophthalmol* 1997;42:71–82.
31. Cartwright MJ, Grajewski AL, Friedberg ML, Anderson DR, Richards DW. Immunerelated disease and normal-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:500–502.
32. Wax MB, Barrett DA, Pestronk A. Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with normal pressure glaucoma. *AmJ Ophthalmol* 1994;117:561–578.
33. Wax MB, Tezel G, Edward DP. Clinical and histopathological findings of a patient with normal pressure glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998;116:993–1001.
34. Romano C, Barrett DA, Li X, Pestronk A, Wax MB. Anti-rhodopsin antibodies in sera from patients with normal pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:1968–1975.
35. Tezel G, Edward DP, Wax MB. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:917–24.
36. Lindberg JG: Kliniska undersokningar over depigmentering av pupillarranden och genomlysbarhet av iris vid fall av alderstarr samit i normala ogon hos gamla personer [Clinical studies of depigmentation of the pupillary margin and transillumination of the iris in cases of senile cataract and also in normal eyes in the aged] [MD]. Helsingfors, 1917, Thesis.
37. Lindberg JG. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris in cases of senile cataract and in normal eyes in elderly persons. *Acta Ophthalmol* 1989;190:1–96.

38. Bertelsen TI, Drablos PA, Flood PR: The so-called senile exfoliation (pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule, a product of the lens epithelium. *Fibrillopathia epitheliocapsularis*. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1964; 42:1096–113.
39. Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974;78:835-841
40. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:921-937.
41. Aström S, Lindén C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliation and open-angle glaucoma in northern Sweden: I. Baseline report *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Dec;85(8):828-31.
42. Yalaz M, Othman I, Nas K: The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70:209–13
43. Elibol O, Güler C, Alçelik T, Erdogan H: Eksfoliasyon sendromunun PEKKE ve arka kamara göziçi lens implantasyonuna etkisi. *MN Oftalmoloji* 1995; 2:342–5.
44. Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY, Paoli D, Lämmer R, Weber BH, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U, Reis A. Association of LOXL1 common sequence variants in German and Italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Apr;49(4):1459-63.
45. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, Jonsson T, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Stefansdottir G, Masson G, Hardarson GA, Petursson H, Arnarsson A, Motallebipour M, Wallerman O, Wadelius C, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Jonasson F, Stefansson K. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007 Sep 7;317(5843):1397-400.
46. Kozart DM, Yanoff M. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1982 Mar;89(3):214-8.
47. Konstas AGP, Stewart WC, Stroman GA: Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open-angle glaucoma. *Ophth Surg Lasers* 1997; 28:111–7.
48. Aasved H: The frequency of optic nerve damage and surgical treatment in chronic simple glaucoma and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1971; 49:589–600.

49. Aasved H. Intraocular pressure in eyes with and without fibrillopathia epitheliocapsularis (so-called senile exfoliation or pseudoexfoliation). *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1971;49:601-610.
50. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* 1995;102:878-886
51. Yuksel N, Karabas VL, Arslan A, Demirci A, Caglar Y. Ocular hemodynamics in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:1043-1049
52. Harju M, Vesti E. Blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:271-277
53. Puska P: Development of exfoliative glaucoma. In: Hallo G, Konstas AGP, editörler. *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma*. 2. basım. Savano-Italy: European Glaucoma Society, 2012; 99-102.
54. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? *Prog Retin Eye Res* 2003;22:253-275.
55. Schiefer U, Wilhelm H, Hart W. *Clinical Neuro-Ophthalmology A Practical Guide*. 2007;(3):19,36.
56. Duane TD, Jaeger EA (eds): *Clinical Ophthalmology*. Hagerstown, MD, Harper and Row Publishers, 1984, cilt 3, bölüm 1, pp 1-18.
57. Regillo C, Chang TS, Johnson MW, Kaiser PK. Retina and Vitreus. Basic and Clinical Science Course American Academy of Ophthalmology 2005-2006;12:7-17.
58. Kline LB, Arnold AC, Eggenberger E, Foroozan R. Neuro-Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course American Academy of Ophthalmology 2005-2006;(5): 23-31
59. Aydın P. *Görme Alanı El Kitabı*. İstanbul:Aksu Yayıncılık, 2005.s16-25,145-162.
60. Dacheux RF, Raviola E: Functional anatomy of the neural retina. In Albert DM, Jakobiec FA (Eds): *Principles and practice of ophthalmology*. W.B. Saunders, Philadelphia 1994, pp 285-309.
61. Varma R, Minckler DS: Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. *The Glaucomas*, Ritch R, Shields MB, Krupin T. Mosby, St Louis, 1996, s139-175.

62. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology. Second Edition Mosby, St Louis, 2004, s1249-125 ve 1441.
63. Demirođlu U. Nöro-oftalmolojik Hastalıklarda Görme Alanı Lokalizasyonları, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, 1982,İstanbul.
64. Kanski JJ. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach, 5.edition 2002; s 209- 217, 639-646.
65. Lynn JR, Fellman RL, Starita RJ: Principles of Perimetry. The Glaucomas. Mosby, St Louis, 1996 (sec. Edition), s 491-521.
66. Barton JS, Benatar M. Field of Vision, A Manual and Atlas of Perimetry. Humana Pres. 2003. p1-6.
67. Wolf E, Nadroski AS. Extent of the visual field: changes with age and oxygen tension. Arch Ophthalmol 1971;86:637-642.
68. Drance SM, Berry V, Hughes A. Studies on the effects of age on the central and peripheral isopters of the visual field in normal subjects. Am J Ophthalmol 1967;63:1667-1672.
69. Haas A, Flammer J, Schneider U. Influence of age on the visual fields of normal subjects. Am J Ophthalmol 1986;101:199-203.
70. Drance SM, Berry V, Hughes A. The effects of age on the central isopter of the normal visual field. Can J Ophthalmol 1967;2:79-82.
71. Johnson CA, Adams AJ, Lewis RA. Evidence for a neural basis of age related visual field loss in normal observers. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989;30:2056-2064.
72. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A: Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. Ophthalmology 1995,102:21-26.
73. Donahue SP. Perimetry techniques in neuro-ophthalmology. Curr Opin Ophthalmol.1999 :10(6):420-8. Review.
74. Shirato S, Inoue R, Fukushima K, Suzuki Y: Clinical evaluation of SITA: a new family of perimetric testing strategies. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999, 237:29-34.
75. Bengtsson B, Heijl A. Evaluation of a new perimetric threshold stratejy, SITA, in patients with manifest and suspect glaucoma. Acta Ophthalmol Scand 1998;76:268-272.

76. Wall M, Punke SG, Stickney TL, Brito CF, Withrow KR, Kadron RH. SITA standard in optic neuropathies and hemianopias: a comparison with full threshold testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:528-537.
77. Katz J, Sommer A: Reliability of visual field results over repeated testing. *Ophthalmology* 1991;98:70-75.
78. Bengtsson B, Olsson J, Heijl A, Rootzen H. A new generation of algorithms for computerized threshold perimetry, SITA. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;75:368-75.
79. Flanagan JG, Wild JM, Trope GE. The visual field indices in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2266-74.
80. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):343-53.
81. Cho JW, Sung KR, Yun SC, Na JH, Lee Y, Kook MS. Progression detection in different stages of glaucoma: mean deviation versus visual field index. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 Mar;56(2):128-33. Epub 2011 Dec 28.
82. Marvasti AH, Tatham AJ, Zangwill LM, Girkin CA, Liebmann JM, Weinreb RN, Medeiros FA. The relationship between visual field index and estimated number of retinal ganglion cells in glaucoma. *PLoS One.* 2013 Oct 16;8(10):e76590
83. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al.: Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254:1178-1181.
84. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, et al.: Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1995;102:217-229.
85. Fujimoto JG, Hee MR, Huang D, et al.: Principles of optical coherence tomography. In Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: *Optical coherence tomography of ocular diseases.* Second edition. Thorofare, NJ: Slack Inc. 2004, P:3-20.
86. Nassif N, Cense B, Park B, et al. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Opt Express* 2004;12:
87. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, et al. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2002; 7:457-463.

88. Leitbeg RA, Drexler W, Unterhuber A, et al. Ultrahigh resolution of Fourier domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2004; 13:583-594.
89. Bower BA, Zhao M, Chu A, et al. Rapid volumetric imaging of the human retina *in vivo* using a low cost, spectral domain optical coherence tomography system. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46:1050.
90. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, et al.: Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1996;103:1889-1898.
91. Williams ZY, Schuman JS, Gamell L. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:538-546.
92. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1999;106:570-579
93. Huang Y, Cideciyan AV, Papastergiou GI, al. Relation of optical coherence tomography to microanatomy in normal and rd chickens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*1998;39:2405-16.
94. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan HA. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *T. Oft. Gaz.* 2008;(38):168-175.
95. Forte R, Cennamo GL, Finelli ML, de Crecchio G. Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye .* 2009;23(11):2071-8.
96. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology.*1991;98(Suppl. 5):741-56.
97. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, et al. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.*2011;20(4):252-9.
98. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(6): 1716–24.
99. Leung CK, Chan WM, Yung WH, et al. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology* 2005; 112(3): 391–400.

100. Leske MC. Open angle glaucoma – an epidemiologic overview. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14: 166-172.
101. Leske MC, Wu SY, Honkanen R. 9 year incidence of open angle glaucoma in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2007; 114: 1058-64.
102. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, et al. Variations in primary open angle glaucoma prevalence by age, gender, and race:a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4254-61.
103. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open angle glaucoma. Population based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (12): 1640-5.
104. Uhm KB, Shin DH. Positive family history of glaucoma is a risk factor for increased IOP rather than glaucomatous optic nerve damage. *Korean J Ophthalmol*. 1992; 6: 100- 104.
105. Gong G, Kosoko-Lasaki S, Haynatzki G, et al. Inherited, familial and sporadic primary open angle glaucoma. *J Natl Med Assoc* 2007; 99: 559-63.
106. Uhm KB, Shin DH. Glaucoma risk factors in primary open angle glaucoma patients compared to ocular hypertensives and control subjects. *Korean J Ophthalmol* 1992; 6: 91-9.
107. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, Anderson DR (2010) Linking structure and function in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* 29: 249–271.
108. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Chang RT, Knight OJ, Feuer WJ. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma.*Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Oct 21;52(11):8323-9
109. Medeiros FA, Zangwill LM, Anderson DR, Liebmann JM, Girkin CA, et al. (2012) Estimating the rate of retinal ganglion cell loss in glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 154: 814–824.
110. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Girkin CA, Liebmann JM, et al. (2012) A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol* 130: 1107–1116.
111. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mansouri K, Weinreb RN (2012) The Structure and Function Relationship in Glaucoma: Implications for Detection of Progression and Measurement of Rates of Change. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53: 6939–6946.
112. Ajtony C, Balla Z, Somoskeoy S, Kovacs B. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Jan;48(1):258-63.

113. Kwon YH, Hong S, Honkanen RA, Alward WL. Correlation of automated visual field parameters and peripapillary nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *J Glaucoma*. 2000;9:281–288.
114. Leung CK, Chong KK, Chan WM, et al. Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC, II: structure/function regression analysis in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:3702–3711.
115. Henson DB, Artes PH, Chauhan BC (1999) Diffuse loss of sensitivity in early glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 40: 3147–3151.
116. Artes PH (2005) Visual Field Progression in Glaucoma: Total Versus Pattern Deviation Analyses. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46: 4600–4606.
117. Artes PH, O’Leary N, Hutchison DM, Heckler L, Sharpe GP, et al. (2011) Properties of the Statpac Visual Field Index. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 52: 4030–4038.