



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Glokom Şüpheli ve Primer Açık Açılı Glokomlu Olgularda Optik
Koherens Tomografi İle Ganglion Hücre-İç Pleksiform Tabaka,
Retina Sinir Lifi Tabakası ve Optik Sinir Başı Analizi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih USTAOĞLU

İSTANBUL-2016



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**Glokom Şüpheli ve Primer Açık Açılı Glokomlu Olgularda Optik
Koherens Tomografi İle Ganglion Hücre-İç Pleksiform Tabaka,
Retina Sinir Lifi Tabakası ve Optik Sinir Başı Analizi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melih USTAOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Nilgün SOLMAZ

İSTANBUL-2016

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Feyza Önder'e, bu çalışmanın gerçekleşmesinde çok değerli katkıları bulunan tez danışmanım Op. Dr. Nilgün Solmaz'a, dört yıllık asistanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen kliniğimizde çalışan tüm uzmanlara ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, her zaman her koşulda beni destekleyen değerli aileme ve bu süreçte en büyük destekçim olan sevgili eşim Dr. Eda Ustaoglu'na sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Melih Ustaoglu

Ocak, 2016, İstanbul

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iv
IV. TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
V. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
VI. ÖZET.....	viii
VII. ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Glokom ve Epidemiyolojisi.....	2
2.2. Optik Sinir Anatomisi.....	2
2.3. Normal Optik Sinir Başı Morfolojisi.....	4
2.3.1. Fizyolojik nöral rim.....	4
2.3.2. Fizyolojik peripapiller retina.....	4
2.3.3 Fizyolojik çukurluk.....	5
2.4. Glokomatöz Optik Atrofinin Morfolojisi.....	5
2.4.1 Optik disk değişiklikleri.....	5
2.4.2 Glokomatöz optik atrofinin vasküler belirtileri.....	6
2.4.3 Glokomatöz optik atrofi ilişkili peripapiller değişiklikler.....	6
2.5. Glokomatöz Optik Nöropatinin Patogenezi.....	7
2.5.1 Oküler kan akımı.....	7
2.5.2 Reperfüzyon hasarı.....	8
2.5.3. Metalloproteinazlar.....	8
2.5.4. Glokomatöz hasarın mekanizması.....	9
2.6. Primer Açık Açılı Glokom.....	9
2.7. Primer Açık Açılı Glokom Şüphesi.....	10
2.8. Bilgisayarlı Görme Alanı.....	12
2.8.1. Görme alanı teknikleri.....	12
2.8.2. Standart otomatik perimetri.....	12
2.8.3. Diğer test stratejileri.....	14
2.8.4. Görme alanı üzerine fizyolojik ve psikolojik etkiler.....	14
2.8.5. Glokomatöz görme alanı kayıpları.....	15
2.8.6. Görme alanı global indeksleri.....	16
2.8.7. Glokom yarı alan testi.....	17
2.8.8. Glokomda görme alanı defektlerinin evrenmesi.....	18

2.9. Optik Koherens Tomografi	18
2.9.1. Optik koherens tomografinin çalışma prensibi	19
2.9.2. Peripapiller retina sinir lifi tabakası	20
2.9.3. Optik Sinir Başı Analizi	20
2.9.4. Makula analizi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	27
4.1. Grupların Demografik Özellikleri	27
4.2. Ganglion Hücre-İç Pleksiform Tabaka Analiz Sonuçları	29
4.3. Retina Sinir Lifi Tabakası Analiz Sonuçları	31
4.4. Optik Sinir Başı Analiz Sonuçları	33
4.5. GHİPT, RSLT ve OSB Parametrelerinin AUC Değerleri	36
5. TARTIŞMA	38
5.1. GHİPT, RSLT ve OSB Sonuçlarının Değerlendirilmesi	39
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	46

III. KISALTMALAR VE SİMGELER

AGÖÇ	: Avrupa Glokom Önleme Çalışması
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan
C/D	: Çukurluk/disk
EAH	: Eğitim ve Araştırma Hastanesi
GHA	: Ganglion Hücre Analizi
GHİPT	: Ganglion Hücre-İç Pleksiform Tabaka
GHT	: Glokom Yarı Alan Testi
GİB	: Göz İçi Basıncı
MD	: Ortalama Sapma
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
NTG	: Normotansif Glokom
OHT	: Oküler Hipertansiyon
OHTÇ	: Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması
OKA	: Oküler Kan Akımı
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OSB	: Optik Sinir Başı
PPG	: Preperimetrik Glokom
PSD	: Patern Standart Sapma
PVRB	: Primer Vasküler Regülasyon Bozukluğu
RGH	: Retina Ganglion Hücresi
ROC	: Receiver Operating Characteristic
RSLT	: Retina Sinir Lifi Tabakası
SITA	: Swedish Interactive Threshold Algorithm
STF	: Kısa Süreli Dalgalanmalar

- SKK** : Santral Kornea Kalınlığı
SOP : Standart Otomatik Perimetri
SRA : Santral Retinal Arter
SRV : Santral Retinal Ven
SWAP : Kısa Dalga Boyu Perimetri
SVRB : Sekonder Vasküler Regülasyon Bozukluğu
TOP : Tendency Oriented Perimetri
USG : Ultrasonografi



IV. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Demografik özellikler	27
Tablo 2: Demografik özellikler alt grup istatistiksel analizi	28
Tablo 3: Grupların GHİPT kalınlıkları.....	29
Tablo 4: GHİPT alt grup istatistiksel analizleri	30
Tablo 5: Grupların 4 ana kadran ve 12 saat kadranında RSLT kalınlıkları	31
Tablo 6: RSLT alt grup istatistiksel analizleri	33
Tablo 7: Grupların OSB parametreleri.....	34
Tablo 8: OSB alt grup istatistiksel analizleri	35
Tablo 9: GHİPT, RSLT ve OSB parametrelerinin AUC değerleri	36

V. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Yeni nesil OKT cihazı (Cirrus HD-OKT 5000, Carl Zeiss Meditec).....	19
Şekil 2: OKT optik disk kp 200x200 protokolü ile OSB ve RSLT analiz ıktısı	21
Şekil 3: OKT maküler kp 200x200 protokolü ile GHA ıktısı	22
Şekil 4: Katılımcıların sınıflandırılması.....	24
Şekil 5: Grupların ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GHİPT) kalınlık dağılım grafiği (güven aralığı %95).....	30
Şekil 6: Grupların retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık dağılım grafiği (güven aralığı %95).....	32
Şekil 7: Grupların optik sinir başı (OSB) parametreleri frekans dağılım grafiği (güven aralığı % 95).....	34

VI. ÖZET

Amaç: Spektral domain optik koherens tomografi (OKT) ile elde edilen ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GHİPT), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve optik sinir başı (OSB) parametrelerinin, glokom şüpheli ve primer açık açılı glokomlu (PAAG) olguları normalden ayırmadaki başarısını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 kontrol, 40 glokom şüpheli, 40 erken PAAG ve 27 orta/ileri PAAG grubu olmak üzere 133 hastanın 147 gözü dahil edildi. Tüm hastalara ve kontrol grubuna ayrıntılı oftalmoskopik muayene, SITA 30-2 görme alanı testi (Humphrey Field Analyzer II 740) ve Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec) ile GHİPT, OSB ve RSLT analizi yapıldı. GHİPT, OSB ve RSLT'nin tanı koymadaki başarılarını değerlendirmek için eğri altında kalan alan (AUC) değerleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda, glokom şüpheli-kontrol grubu ayırımında, inferior kadran dışında tüm GHİPT parametreleri ve disk alanı dışında tüm OSB parametreleri ile ortalama, superior kadran ve saat 12-1 sektörlerinin başarılı olduğu görüldü. Glokom şüpheli-erken PAAG ayırımında ise hiç bir parametre başarılı değildi. Eğri altında kalan alan değerlerine göre en başarılı GHİPT parametreleri, glokom şüpheli grupta superonazal (AUC=0,746), superior (AUC=0,725) ve ortalama (AUC=0,725) iken, erken PAAG grubu için inferonazal, superonazal ve ortalama GHİPT kalınlıkları idi (sırasıyla, AUC= 0,808, 0,807 ve 0,804). Orta/ileri PAAG grubunda ise genel olarak tüm parametrelerin ayırt ediciliği oldukça yüksek olmakla birlikte, inferonazal kadran (AUC=0,980) ve ortalama kalınlık (AUC=0,992) en ayırt edici parametrelerdi. En başarılı RSLT parametreleri ise, üç grup için de (kontrol, erken PAAG, orta/ileri PAAG) superior kadran (sırasıyla AUC=0,810, 0,796 ve 0,965) ve ortalama (sırasıyla AUC=0,749, 0,785, 0,986) iken; OSB parametreleri içerisinde en başarılı olanlar, üç grup için de ortalama c/d (sırasıyla 0,746, 0,800, 0,883) vertikal c/d (sırasıyla 0,734, 0,793, 0,913) ve rim alanı idi (sırasıyla 0,736, 0,784, 0,909).

Sonuç: GHİPT, RSLT ve OSB analizleri, glokom şüpheli ve primer açık açılı glokom tanısında başarılıdır ve bu üç yöntemin sonuçları glokom şüpheli grup dışında birbirleriyle kıyaslanabilir seviyededir. Glokom şüpheli grupta ise superior kadran RSLT kalınlığının ayırt ediciliği daha yüksek görünmektedir.

VII. ABSTRACT

Purpose: In this study, we aimed to determine the diagnostic performances of ganglion cell–inner plexiform layer (GCIPL), peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) and optic nerve head (ONH) parameters by spectral domain optical coherence tomography at glaucoma suspect and primary open angle glaucoma (POAG) group.

Methods: 147 eyes of 133 patients (40 controls, 40 glaucoma suspects, 40 early POAG and 27 moderate/severe POAG patients) were enrolled to study. All subjects underwent a complete ophthalmoscopic examination, SITA 30-2 visual field test (Humphrey Field Analyzer II 740) and GCIPL, RNFL and ONH measurements by Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec). Area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristics were evaluated to determine the diagnostic performances.

Results: In our study, all GCIPL parameters except inferior quadrant, all ONH parameters except disc area, and four RNFL parameters (average, superior, 12 and 1 quadrants) were able to discriminate between the glaucoma suspect–control group. But none of the GCIPL, RNFL and ONH parameters were able to discriminate between glaucoma suspect and early POAG group. The best AUC parameters for GCIPL were superonasal (0,746), superior (0,725) and average (0,725) for glaucoma suspect; inferonasal (0,808), superonasal (0,807) and average (0,804) for early POAG; inferonasal (0,980) and average (0,992) for moderate/severe POAG group. We also observed the best AUC parameters as superior (0,810, 0,796, 0,965, respectively) and average (0,749, 0,785, 0,986, respectively) for RNFL and average c/d (0,746, 0,800, 0,883, respectively), vertical c/d (0,734, 0,793, 0,913, respectively) and rim area (0,736, 0,784, 0,909, respectively) for ONH at glaucoma suspect, early and moderate/severe POAG groups.

Conclusions: The diagnostic ability of GCIPL parameters were similar and comparable to that of ONH and peripapillary RNFL parameters in glaucoma suspect, early and moderate/severe POAG groups. However, in glaucoma suspect group, the diagnostic ability of superior RNFL parameter was significantly higher than others.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Glokom, retina ganglion hücresi (RGH) hasarına bağlı, ilerleyici görme kaybı ile karakterize, kronik bir optik nöropatidir, ve tüm dünyada körlük nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır.¹ Bu nedenle glokomun erken tanısı, geri dönüşümsüz görme kaybını önlemek için çok önemlidir.

Glokom tanısı, optik sinir başı (OSB) ve/veya retina sinir lifi tabakası (RSLT) hasarı ve ilişkili görme alanı bulgusuna dayanmaktadır. Optik sinir başı ve RSLT bulguları, klinik oftalmoskopik muayene ile saptanabilmektedir. Ancak, klinik muayene klinisyenler arasında yorum farklılıklarının bulunması ve hasarın ancak makroskopik düzeye ulaştığında saptanabilmesi nedeniyle glokomun erken tanısında yetersiz kalmaktadır. Standart perimetri ile saptanabilen görme alanı defektlerinin ortaya çıkması için de, yaklaşık olarak %30 ve üzerinde ganglion hücre hasarı gerekmektedir.² Bu nedenle, glokomun erken tanı ve takibinde kullanılabilecek hassas ve objektif yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmuş ve RSLT, OSB ve ganglion hücre-iç pleksiform tabaka (GHİPT) kalınlığını değerlendirebilen optik koherens tomografi (OKT) gibi görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmiştir.

Optik koherens tomografi, B mod ultrasonografi (USG) ile benzer şekilde çalışan, ancak dokunun ses yansıtıcılığı yerine ışık yansıtıcılığı özelliğini kullanan, arka segment yapılarını 10 µm'den daha ince kesitler alarak, histolojik düzeyde yüksek çözünürlükte görüntüleyebilen bir cihazdır. Yüksek tekrarlanabilirliği, klinisyenden bağımsız değerlendirme kriterleri ve mikro düzeyde inceleme yapabilmesinden dolayı glokomun erken tanı ve takibinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, glokom şüpheli ve primer açık açılı glokomlu (PAAG) olgularda OKT ile GHİPT, OSB, RSLT analizi yapılarak; bulguların erken tanıdaki etkinliğinin ve farklı evrelerde elde edilen parametrelerin birbirleriyle olan uyumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Glokom ve Epidemiyolojisi

Glokom, dünyada yaklaşık olarak 70 milyon insanı etkileyen ve bu insanların %10'unun kör olmasına neden olan ciddi bir optik nöropatidir.³ Glokomlu hastalar, tüm dünyadaki yasal körlerin (20/200'den az görme keskinliği ve/veya %20'den az görme alanı) %12,3'ünü oluşturmaktadır ve glokom, körlük nedenleri arasında kataraktan sonra ikinci sırada gelmektedir.¹

Glokomun prevalansı konusunda özellikle doksanlı yıllarda ciddi çalışmalar yapılmıştır. Primer açık açılı glokom sıklığı, kırk yaş üzeri beyaz ırkta Baltimore çalışmasında %1,3, Beaver Dam çalışmasında %2,1 ve Melbourne çalışmasında %2 bulunmuştur.^{4,5,6} Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, PAAG sıklığı %1,86 olarak saptanmış ve yaklaşık 2,2 milyon hasta tespit edilmiştir. Hasta sayısının 2020 yılına kadar %50 artarak 3,3 milyona ulaşacağını gösteren analizler yapılmaktadır,⁷ Bu nedenle glokom sıklığı giderek artan ciddi bir halk sağlığı problemidir.

Primer açık açılı glokom prevalansı yaş, ırk ve etnik gruplara göre de farklılık göstermektedir. Glokom sıklığı 40-49 yaş arasında %0,6 iken, 60-69 yaş arasında bu oran %2,7'ye, 80 yaş üzerinde ise %7'nin üzerine çıkmaktadır.⁷ Glokom sıklığı ırklar arasında da farklılık göstermektedir. Siyah ırkta beyazlara oranla 3-4 kat daha sık görülmektedir.⁴ Latin ırkta ise, genç yaşlarda beyaz ırkla benzer oranda iken, ileri yaşta beyaz ırka göre daha sık görülmektedir.⁸

2.2. Optik Sinir Anatomisi

Retina, histolojik olarak dıştan içe doğru; retina pigment epiteli, dış nükleer tabaka, dış pleksiform tabaka, iç nükleer tabaka, iç pleksiform tabaka, ganglion hücre tabakası ve sinir lifi tabakasından oluşmaktadır. Optik sinir ise, bipolar ve amakrin hücrelerden aldığı uyarıları beyne ileten 0,7-1,5 milyon retina ganglion hücre aksonundan oluşmaktadır.⁹

Temel olarak üç grup RGH bulunmaktadır. Bunlar magnoselüler, parvoselüler ve konioselüler hücrelerdir.¹⁰ Magnoselüler hücreler, geniş akson çapına sahip, az aydınlık ortamda etkili hücrelerdir ve renklere karşı duyarlılıkları yoktur. Parvoselüler hücreler, daha küçük akson çapına sahip ve renkli görmede etkilidirler. Konioselüler hücreler ise yalnızca mavi konların uyarılmasıyla aktive olurken, kırmızı ve yeşil konların uyarılmasıyla inaktive

olurlar. Kısa dalga boyu perimetride uyarılan RGH'lar bu gruptadır. Parvoselüler hücreler tüm RGH'ların %80'ini oluştururken, magnoselüler ve konioselüler hücreler sadece %10'unu oluştururlar.¹⁰

Retina ganglion hücre aksonları, yaklaşık doksan derece açı yaparak OSB'yi oluştururlar. Optik sinir başı, oftalmoskopik muayene sırasında görülen optik sinirin ön bölümüdür. Bir çalışmada optik sinir başının horizontal çapı 1,76 mm, vertikal çapı 1,92 mm iken, diğer bir çalışmada horizontal çap 1,77 mm, vertikal çap 1,88 mm bulunmuştur.^{11,12} Ancak OSB'nin büyüklüğü kişiler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. OSB'nin merkezinde, geometrik olarak hafif temporalde bir çukurluk bulunmaktadır. Bu çukurluk aksonsuz bölgedir ve santral retinal arter (SRA) ve santral retinal venin (SRV) ana dallarının globa giriş alanıdır.

Optik sinir başı önden arkaya doğru dört bölümde incelenir;

1) Yüzeyel sinir lifi tabakası: Optik sinir başının en içte yer alan bölümüdür ve %94 RGH aksonları, %5 astrositlerden oluşur.¹³ Retina ganglion hücre aksonları, OSB'de retinopik yerleşime uyumlu olarak; üst retinadan gelen lifler OSB'nin üst bölümünde, alt retinadan gelenler alt bölümünde, temporalden gelenler lateralde ve nasaldan gelenler medialde yer almaktadır. Makular RGH aksonları ise optik sinirin 1/3'ünü oluşturmakta ve OSB'nin lateralinde seyretmektedir. Optik sinir başında, daha uzak noktadan gelen lifler OSB'de periferde bulunurken, OSB'ye daha yakından gelen lifler daha santralde ilerlemektedir.

2) Prelaminar bölge: Lamina kribrosanın ön bölümüdür ve RGH aksonlarının astrositik glial dokular tarafından fasiküler hale getirildiği yerdir. Optik sinir başının koroid ile komşu olan bölgesidir. Normal optik diskte, floresein anjiyografinin geç fazında hafif boyanma olmasının nedeni de, koroid kapillerlerinden laminaya floresein sızmasıdır.¹⁰

3) Lamina kribroza: Optik sinir başının skleraya komşu bölümüdür ve üzerinde RGH aksonlarının geçeceği porlar bulunan, tabakalar halindeki bağ doku ve elastik liflerden oluşur. Optik sinirin globtan ayrılırken ana destek noktasıdır. Astrositlerin oranı bu bölgede %23'e çıkmaktadır.¹⁴ Tip 1 ve 3 kollojen, elastin, laminin ve fibronektin ana bağ dokusu elemanlarıdır. SRA ve SRV için destek görevi yapar. Histolojik olarak daha önde yer alan porlar daha genişken, daha arkada yer alan porların çapı daha dardır. Bu durumun da glokomatöz optik nöropati gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.¹⁰

4) Retrolaminer bölge: Lamina kribrozanın gerisinde bulunan, aksonal myelinizasyonun başladığı bölgedir. Oligodendrositlerin varlığı ve meningeal kılıfların de etkisiyle 3-4 mm'ye kadar genişleyebilmektedir.

Optik sinir başının beslenmesi, yüzeysel sinir lifi tabakası dışında oftalmik afterin dalı olan posteriyor siliyer arter tarafından sağlanır.¹⁴ Yüzeysel sinir lifi tabakasının beslenmesi, SRA'nın dalı olan rekürren retinal arterioller ile sağlanır.¹⁵ Prelaminer ve laminer bölgenin kanlanması, kısa posteriyor siliyer arterin direkt dallarından ya da posteriyor siliyer arter tarafından oluşturulan Zinn-Haller halkasından çıkan dallar tarafından sağlanmaktadır.¹⁴ Ancak bu halka herkeste bulunmayabilir. Retrolaminer bölgenin beslenmesi ise kısa posteriyor siliyer arter ve pial damarlardan sağlanmaktadır. OSB'nin venöz drenajının büyük bölümü SRV aracılığı ile karşılanmakta, küçük bir kısmı ise koroidal sistem aracılığı ile sağlanmaktadır.¹⁶

2.3. Normal Optik Sinir Başı Morfolojisi

Optik sinir başı, oftalmoskopik muayenede vertikal-oval şekilde görülmektedir. Optik sinir başının santral kısmında çökük, çanak şeklinde bir alan bulunmaktadır. Bu alan aksonların olmadığı lamina kribrozadır. Çanak ile optik disk kenarı arasında kalan bölge ise nöral rimdir. Bu bölge, RGH aksonları ve kapillerleri içerir. Bu nedenle de hafif turuncu-kırmızımsı görünümü vardır.

2.3.1. Fizyolojik nöral rim

Optik sinir başı değerlendirilirken, genellikle çanaklaşmaya bakılmakla birlikte, esas değerlendirilen nöral rimdir. Çanaklaşma ne kadar fazlaysa rim o kadar incelmıştır. Ancak disk büyüklüğüne bağlı olarak bu oran değişebilmektedir. Genel olarak büyük disklerde, çanağa oranla rim göreceli olarak ince görünür ancak bu bir yanılsamadır.¹¹ Nöral rim en kalın inferiorda, sonra sırasıyla superior, nazal ve temporaldedir (ISNT kuralı).¹¹ Nöral rimin değerlendirilmesinde yüksek miyop hastalarda özellikle temporalde rimde incelme olduğu düşünülebilir, ancak bu optik sinirin globa girişi ile alakalıdır. Nöral rim yaşla birlikte ve artmış göz içi basıncı (GİB) ile azalmaktadır.¹⁷

2.3.2. Fizyolojik peripapiller retina

Yüzeysel retinal sinir lifleri en iyi şekilde, arka kutupta peripapiller bölgede, kırmızıdan yoksun ışık ile görünür. Bu liflerin görünür hale gelmesi için belirli bir kalınlığa ulaşması

gerekir ve OSB'nin iki disk çapı mesafedeki vertikal kutupları en uygun yerdir.¹⁸ Retina sinir lifi tabakası da tıpkı nöral rim gibi yaşla ve artmış GİB ile azalmaktadır.¹⁹

Optik sinir başını değerlendirirken dikkat edilmesi gereken diğer bir durum ise peripapiller pigmentasyondur. Optik sinir başı sınırına komşu, depigmente, hilal şekilli alana beta zon denmektedir. Beta zon, retina pigment epitelinin OSB kenarından çekilmesi ile beraber koroidal incelmeye sonucu ortaya çıkan skleral açıklığı işaret eder.²⁰ Beta zonun oranının artmasının, oküler hipertansiyon (OHT) hastalarında, glokomatöz hasar gelişme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.²¹

2.3.3 Fizyolojik çukurluk

Fizyolojik çukurluk, OSB'nin ortasındaki çöküntü alanıdır ve çukurluk/disk (c/d) oranı ile gösterilir. Normal popülasyonda bu oran çoğu gözde 0,3'den azdır ve popülasyonun yalnızca %1-2'sinde 0,7 ve üzerindedir.²² Aynı kişinin iki gözü arasında c/d oranı genellikle benzerdir. Toplumun sadece %1-6'lık kesiminde c/d oranları arasında 0,2 ve üzeri asimetri bulunmakla birlikte, glokomu olan hastalarda ise bu oran %24 olarak bildirilmiştir.^{22,23} Asimetri, glokomda tek başına yeterli bulgu değildir ancak önemli bir göstergedir. Çukurluğun şekli de tablonun fizyolojik veya glokomatöz olduğu hakkında bilgi verebilir. Normal gözlerde optik disk vertikal oval şekilli, çukurluk da yuvarlak olduğundan c/d oranı horizontal planda daha büyüktür. Glokomatöz hastalarda ise vertikal c/d oranı genellikle daha büyüktür.

2.4. Glokomatöz Optik Atrofinin Morfolojisi

Glokomatöz optik atrofinin değerlendirilmesi; optik disk değişiklikleri, eşlik eden vasküler belirtiler ve peripapiller değişiklikler olmak üzere üç ana başlık altında yapılır.

2.4.1 Optik disk değişiklikleri

Glokomatöz optik atrofinin erken bulgusu fokal atrofidir (çentiklenme). Genellikle ilk olarak inferotemporal bölgeden başlar, ve daha sonra superotemporal bölgeyi etkiler. Bu durum OSB'deki çukurluğun vertikal yönde oluşmasına yol açar ve vertikal c/d oranını artırır.²⁴ Glokomatöz hasar ilerledikçe temporal rim ve son olarak da nazal kutup tutulur.²⁵ Konsentrik atrofi, fokal atrofiye oranla daha nadir görülür ve horizontal yönde de oluşabileceği gibi daha sıklıkla inferotemporal ya da superotemporal bölgede oluşur.²⁶

Bazı olgularda glokomatöz hasar, çukurluğun derinleşmesi ile ortaya çıkabilmektedir. Çukurluğun derinleşmesi ile gri noktalar şeklinde laminadaki açıklıkların ortaya çıkmasına “laminer noktalanma belirtisi” denmektedir.²⁷ Optik sinir başı değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken diğer bir durum ise optik diskteki çukurluk ile solukluğun ayırt edilememesidir. Optik atrofinin erken dönemlerinde çukurluk, solukluğun önüne geçer. Sadece solukluğa dikkat edilirse glokomatöz hasar görülmeyebilir. Çukurluğun sınırlarını anlamak için ise vasküler kıvrımlaşmaya dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak, glokomatöz hasar durdurulamaz ve ilerlerse diffüz nöral rim kaybı ve total çanaklaşma görülür. Bu tabloda damarların disk kenarından kıvrımlaşması ile de beyaz bir disk görünümü oluşur. Lamina kribrozanın aşırı derecede arkaya doğru yer değiştirdiği, histolojik örneklerde de gösterilmiştir.²⁶

2.4.2 Glokomatöz optik atrofinin vasküler belirtileri

Glokom ilişkili optik disk hemorajileri, optik disk kenarında ve splinter hemoraji şeklinde olanlardır. Özellikle normotansif glokom (NTG) olgularında görülmekle birlikte PAAG olgularında da görülebilmektedir.²⁸ Hemorajiler, en sık inferior kadranda görülse de tüm lokalizasyonlarda ortaya çıkabilir. Gelip geçicidir, bu nedenle ardışık muayenelerde görülmeyebilir. Sıklıkla glokomatöz hasarın erken ve orta dönemlerinde görülür. Glokom için patognomonik olmamakla birlikte glokomatöz hasarın ilk bulgusu olabilir.²⁹

Optik disk üzerinde retinal damarların kıvrımının artması, özellikle ileri glokomlu olgularda görülebilen bir vasküler değişikliktir. Buna retinal damarların kronik tıkanıklığına bağlı gelişen kollaterallerin neden olduğu düşünülmektedir.³⁰ Diğer bir belirti ise glokomatöz hasara bağlı nöral rim kaybı sonucu, optik disk başındaki sirkumlineer damarların açıkta kalmasıdır (baring bulgusu).³¹

2.4.3 Glokomatöz optik atrofi ilişkili peripapiller değişiklikler

a) Sinir lifi demeti değişiklikleri: Glokomatöz optik atrofide, nöral rim kaybına neden olan retina sinir lifi demetlerindeki kayıptır. Bu defektler koyu bantlar, kama şeklinde defektler ve striasyonların yaygın kaybı şeklinde olup en iyi kırmızıdan yoksun ışıktaki gözlenebilir.³² RSLT defektleri, OHT’li olgularda normal GİB’i olanlara oranla daha fazla, glokomlu olgulara oranla ise daha azdır.^{33,34} Aynı zamanda RSLT kayıpları glokomatöz hasarın ilk bulgusu olarak da saptanabilir.³⁵

b) Peripapiller pigment bozuklukları: Optik disk komşuluğunda, histolojik olarak retina pigment epitel düzensizliğine bağlı, hipo veya hiperpigmente olarak gözlenebilen alfa zonu; ve histolojik olarak retina pigment epiteli yokluğu ile ilişkili, hipopigmente olarak görülen ve alfa zonu ile optik disk kenarı arasında kalan beta zonu bulunmaktadır. Alfa zonu tüm insanlarda bulunabilirken, beta zonu normal popülasyonun sadece %25'inde görülmektedir.³⁶ Beta zonu glokomlu olgularda normal gözlere kıyasla daha yüksek oranda bulunabilmekte ve bu nedenle glokomatöz hasarın önemli bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir.³⁶ Peripapiller atrofi, azalan nöral rim alanı ile artar ve en fazla rim kaybı olan kadranla ilişkilidir.³⁷

2.5. Glokomatöz Optik Nöropatinin Patogenezi

Glokom, kronik progresif bir optik nöropatidir. Glokomda en iyi bilinen risk faktörü göz içi basıncıdır (GİB).³⁸ Ancak GİB yüksekliği, her zaman glokom anlamına gelmediği gibi, GİB normal düzeylerde iken dahi glokomatöz hasar gelişebilmektedir. Buna rağmen GİB'i düşürücü tedaviler tüm glokom tiplerinde prognozu olumlu yönde etkilemektedir. En iyi başarı aç kapağı glokomunda sağlanırken, görece en düşük başarı NTG'li olgularda görülmektedir.³⁹ Ayrıca GİB'in gün içerisindeki fluktuasyonlarının da glokomatöz hasar üzerinde etkisi olmaktadır. Yapılan çalışmalarda GİB fluktuasyonlarının, stabil GİB yüksekliğine oranla glokom progresyonu ile daha güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir.⁴⁰

2.5.1 Oküler kan akımı

Glokom hastalarında OSB dahil gözün tamamında oküler kan akımının (OKA) azaldığı bilinmektedir.⁴¹ Oküler kan akımı azalmasının glokomatöz hasara neden olup olmadığı tam olarak bilinmese de, bu hasarın OKA'daki dengesizliğe ve reperfüzyon hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁸

Oküler kan akımında normal otheregülasyonu bozacak yönde dengesizliğe yol açan iki durum vardır; sistemik kan akımında azalma yönündeki fluktuasyonlar ve GİB'de artış yönündeki fluktuasyonlar. Böylece, bu iki değer arasındaki fark azalmakta ve oküler perfüzyon basıncı düşmektedir.⁴²

Oküler kan akımında azalma, yani perfüzyon basıncında düşme iki şekilde oluşmaktadır. Bunlardan birincisi sekonder vasküler regülasyon bozukluğudur (SVRB) ve oksijen ihtiyacı, artıkların uzaklaştırılması, ısı değişiklikleri gibi lokal faktörlerden etkilenir.³⁸ Lokal faktörlerin salınımına bağlı olarak, vasküler endotelinden endotelin vb vazokonstriktör

ajanlar salgılanır ve OKA azalır. Bu regülasyon, genellikle sistemik vasküler otoregülasyonu etkilemez.⁴³ Diğer neden ise primer vasküler regülasyon bozukluğudur (PVRB) ve bu kalıtsal bir patolojidir. Primer vasküler regülasyon bozukluğu, SVRB’de olduğu gibi lokal faktörlerden etkilenmez ve sistemik vasküler otoregülasyon üzerinde daha fazla etkiye sahiptir. Buna bağlı olarak PVRB’nin perfüzyon basıncında oluşan fluktuasyonlarla daha fazla ilişkili olmasından dolayı, glokomatöz optik nöropati üzerinde SVRB’ye oranla daha fazla etkisi olduğu düşünülmektedir.⁴⁴

Primer vasküler regülasyon bozukluğu, sistemik bir vasküler regülasyon bozukluğu olduğundan, PVRB’si olan kişilerde reynaud fenomeni⁴⁵, migren⁴⁶ ve arteritik iskemik optik nöropati⁴⁷ gibi vasküler patolojiler de eşlik edebilmektedir. Ayrıca, normotansif glokomda da PVRB’nin etkili olduğu, GİB normal olmasına rağmen perfüzyon basıncındaki azalma ve dalgalanmaların glokomatöz hasara ve splinter hemorajilere yol açtığı düşünülmektedir.⁴⁸

2.5.2 Reperfüzyon hasarı

Vücutta bir dokuya kan akımının kesilmesi, o dokuda enfarktüse neden olur. Ancak kan akımındaki azalma daha hafif ve geri dönüşümlü olduğunda enfaktüs oluşmaz ve reperfüzyon hasarı gelişir. Çünkü belirli bir süre azalan kan akımına adapte olmaya çalışan dokulara normal seviyede kan akımı tekrar geldiğinde, dolaşımdaki yüksek konsantrasyondaki besin ve oksijen bu dokularda inflamasyon ve oksidatif hasara yol açar.

Glokomda da PVRB ve SVRB’ye bağlı OSB’de hafif ancak tekrarlayan şekilde reperfüzyon hasarı oluşur. Optik sinir başında özellikle myelin kılıf olmadığı için daha fazla mitokondri vardır ve bu da reperfüzyon hasarı sonucu daha fazla serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasına neden olarak daha fazla oksidatif hasara yol açar.⁴⁹

2.5.3. Metalloproteinazlar

Matriks metalloproteinazlar (MMP), aktif merkezinde metal atomu içeren, ekstraselüler matriksi sindirerek sirkülasyonu sağlayan enzimlerdir.³⁸ Glokom hastalarında, MMP-2 ve MMP-9’un optik sinir başındaki astrositlerde artmış cevaba neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁵⁰

MMP-9’un glokom patogenezinde önemli bir yeri bulunmaktadır. MMP-9, glokomda RGH apoptozisinde hayati bir öneme sahiptir. Farelerde yapılan bir çalışmada, farmakolojik olarak MMP-9’un inhibe edilmesi durumunda RGH’ların apoptozise gidemediği

gösterilmiştir.⁵¹ Ayrıca, MMP-9'un doku yeniden şekillendirmesine katılarak lamina kribrozadaki morfolojik glokomatöz değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir.⁵² Bunun yanısıra, MMP-9 kan retina bariyerini bozarak OSB'de splinter hemoraji oluşmasına da yol açabilmektedir.⁵³

2.5.4. Glokomatöz hasarın mekanizması

Glokomatöz hasarın oluşumunda iki major komponent vardır: aksonal hasar ve astrositlerin aktivasyonu. Aksonal hasar oluşumu için en önemli mekanizma reperfüzyon hasarıdır. Reperfüzyon hasarı için ise stabil olmayan oküler kan akımı gerekmektedir. Bu ise GİB'deki artış yönünde olan fluktuasyonlar veya perfüzyon basıncında azalma yönündeki fluktuasyonlar ile oluşabilmektedir. Astrositlerin aktivasyonu da iki şekilde gerçekleşebilmektedir; GİB artışı vb. mekanik hasara bağlı epidermal büyüme faktörü salınımı⁵⁴ ile veya reperfüzyon hasarına bağlı endotelin gibi vazokonstriktör mediatörlerin salınımına bağlı.

Astrositlerin aktivasyonu OSB'deki lokal faktörleri değiştirmektedir. Ortamda artmış endotelin kan akımını azaltmakta ve aksonal transportu olumsuz yönde etkilemektedir.⁵⁵ Buna bağlı olarak artan Nitrik Oksit Sentetaz-2 (NOS-2) aktivitesi ise, bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO) konsantrasyonunu artırmaktadır. Artan NO da, komşu aksonal yapılara sızarak, reperfüzyon hasarı nedeniyle ortamda konsantrasyonu artmış olan superoksit (O₂-) radikalleri ile reaksiyona girmekte ve peroksinitriti (ONOO-) oluşturmaktadır. Ortamda yoğunluğu artan superoksit radikali ve peroksinitrit hem akson boyunca dağılarak, hem de retinaya ve lateral genikulat nükleusa ulaşarak hasar oluşturabilmektedir.³⁸ Sonuç olarak, hasarlanan retina ganglion hücreleri apoptoza uğramakta ve glokomatöz hasar gelişmektedir.⁵⁶

Ayrıca konsantrasyonu artan MMP-9 ve endotelin, hem OSB çevresindeki retinaya hem de koroide diffüze olarak, kan-retina bariyerinde hasara ve vazokonstriksiyona⁵⁷ bağlı splinter hemorajilere⁵³ yol açabilmektedir. Bu da glokom hastalarındaki peripapiller atrofiyi açıklayan mekanizmalardan biridir.⁵⁸

2.6. Primer Açık Açılı Glokom

Primer açık açılı glokom, erişkinlerde görülen, bilateral ama genellikle asimetric başlangıçlı bir kronik optik nöropatidir. Geniş ön kamara açısı, glokomatöz optik sinir başı ve/veya retina sinir lifi tabakası hasarı, ilişkili görme alanı bulguları ve 21 mmHg üzeri göz içi basıncı ile karakterizedir.

Primer açık açılı glokom oluşumunda, genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Yüksek GİB, ileri yaş, siyah ırk, aile öyküsü, miyopi, diabetes mellitus ve vasküler hastalıklar PAAG için artmış risk faktörleri olarak bulunmuştur.⁵⁹ Bunlar içerisinde en önemlisi ve değiştirilebilir olanı GİB'dir. GİB artışı, perfüzyon basıncını azaltarak OSB'de mekanik bir strese yol açabilmekte ve aynı zamanda lamina kribroza seviyesinde aksoplazmik akımı bloke edebilmektedir.

Göz içi basıncı, glokomlu hastalarda 10 mmHg ve üzerinde fluktuasyon gösterebilir ve bu normal popülasyona göre daha fazladır.⁶⁰ Göz içi basıncı genellikle sabah saatlerinde en yüksek seviyesindeyken, gün içerisinde düşüş eğilimindedir. Sabah saatlerindeki GİB artışında adrenokortikoidlerin rolü olduğu düşünülmektedir.⁶¹

Primer açık açılı glokomda, GİB artışının en önemli nedeni aköz dışı akımının azalmasıdır. Aköz akımına karşı olan direnç en fazla trabeküler ağ ile Schlemm kanalı endoteli arasında, yani jukstakanaliküler bölgededir. Bu grupta yer alan olgularda ön kamara açısı gonyoskopik olarak normal görünse de aslında disfonksiyoneldir. Trabeküler ağda kollajen fragmentasyonu, endotel hücre sayısında azalma, bazal membran kalınlaşması, aktin flamanlarında azalma, yabancı madde birikimi, intertrabeküler alanlarda daralma ve Schlemm kanalı kollapsı histopatolojik çalışmalarda saptanan bulgular arasındadır.^{62,63}

Primer açık açılı glokomda çevresel faktörlerin yanında genetik faktörler de rol oynamaktadır ve glokomla ilişkili olarak en yaygın kabul edilen genler; myosilin proteinini kodlayan MYOC geni ve optinörin proteinini kodlayan OPTN genidir.⁶⁴ Otuz beş yaş altında ve aile öyküsü olmayan her üç glokom hastasından birinde MYOC gen mutasyonu bulunduğu düşünülmektedir.⁶⁴

2.7. Primer Açık Açılı Glokom Şüphesi

Primer açık açılı glokom şüphesi, açık ön kamara açısı ile birlikte aşağıda belirtilen üç durumdan birinin olması ile karakterizedir:

- 1) Optik sinir başı veya RSLT'de şüpheli glomatöz hasar görünümü olması,
- 2) Diğer optik nöropatilerle ilişkili olmayan, glokomu düşündüren şüpheli görme alanı bulgusu olması,
- 3) Ardışık ölçümlerde GİB yüksekliği olmasına karşın OSB, RSLT ve görme alanı bulgusu olmaması.⁶⁵

Glokom şüpheli olguların tanı ve takibi, PAAG gelişiminin daha erken tesbit edilebilmesi için önemlidir ve bu nedenle glokom şüpheli olgular için risk faktörleri iyi bilinmelidir. Bunlar; yüksek GİB, aile öyküsü, ince santral kornea kalınlığı, ırk, ileri yaş, myopi ve tip 2 diabetes mellitustur.⁶⁵

Glokom şüpheli olguların, PAAG'a ilerlemesiyle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bu konuda yapılan en geniş kapsamlı çalışmalardan olan Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması'nda (OHTÇ), oküler hipertansiyonlu olguların 5 yıl içerisinde %9,5'inde PAAG geliştiği; bu süre içerisinde tedavi alanlarda ise bu oranın %4,4 olduğu görülmüştür.⁶⁶ Ayrıca bu riskin göreceli olarak her on yılda %22, vertikal c/d oranındaki her 0.1 artışla %32, PSD'deki her 0,2 dB artış ile %22, ve GİB'deki her 1 mmHg artışla da %10 arttığı, çalışmada bulunun diğer önemli sonuçlardır.⁶⁶

Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması ve Avrupa Glokom Önleme Çalışması (AGÖÇ) sonuçlarına bakıldığında; santral kornea kalınlığının (SKK) oküler hipertansiyon ilişkili grupta ortalama 570 µm olduğu; SKK'sı 555 µm'nin altındaki olgularda SKK'sı 588 µm'nin üzerindeki olgulara oranla PAAG gelişme sıklığının arttığı gösterilmiştir.⁶⁸ Ayrıca GİB ölçümü için kullandığımız Goldmann aplanasyon tonometresinin kalibrasyonu yaklaşık olarak 530 µm'lik SKK'ya göre ayarlanmıştır. Santral kornea kalınlığındaki değişikliğe bağlı ölçülen GİB değerlerini birkaç mm azaltıp artırarak düzletilmiş GİB değerleri bulunabilmesine rağmen, yapılan çalışmalarda glokom şüpheli olguların %30-57'sinde ölçüm hatasından kaynaklanan yüksek GİB değerleri olduğu da düşünülmektedir.^{67,68,69}

Glokom şüpheli olguların takibinde hangi görme alanının tercih edilmesi gerektiği ile ilgili de farklı görüşler vardır. En sık kullanılan teknik, standart otomatik perimetridir (SOP). Ancak tanı anında belirgin bir ganglion hücre kaybı olduğu için diğer görme alanı tekniklerinin erken tanıda yararı olup olmadığı incelenmiştir. "Short wavalenght automated perimetry" (SWAP) ve "frequency-doubling technology" (FDT) bu amaçla tercih edilen görme alanı metodlardır. Bu iki testin SOP'a kıyasla glokomatöz hasarı daha erken saptadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{70,71} Ancak bu testlerin de sınırlamaları vardır ve SOP'un yerini alamamıştır.⁷²

2.8. Bilgisayarlı Görme Alanı

Görme alanı, gözün belirli bir noktaya fiske olduğunda, çevrede algılayabildiği alanın tümüdür ve Traquair tarafından “karanlık denizi tarafından çevrelenmiş görme adacığı” olarak tanımlanmıştır. Bu adacığın tepe noktası retinal duyarlılığın en yüksek olduğu foveaya denk gelir ve duyarlılık periferde gidildikçe azalır. Adacığın sınırları üstte ve nazalde 60 derece, altta 70-75 derece ve temporalde 100-110 derecedir.⁷³ Optik sinirin başının bulunduğu alan, fotoreseptörler olmadığı için görme alanında kör noktaya denk gelir ve foveanın 10-15 derece nazalinde yer alır. Ancak retina üzerinde oluşan görüntü ters olduğu için kör nokta fiksasyonun temporalinde görülür.

2.8.1. Görme alanı teknikleri

a) Kinetik perimetri: Eşik değeri, bir hedefin spesifik bir lokalizasyonda gösterildiğinde gösteriliş miktarının %50’sinin algılanabildiği parlaklık değeridir. Eşik değerinin altındaki uyarı görülemez. Kinetik perimetri, bir test objesinin hareket ettirilerek görülemez alandan (eşik altı), görülebilir (eşik üstü) bir alana getirilmesi ve test objesinin ilk görüldüğü yerin fiksasyona göre işaretlenmesi esasına dayanarak yapılır. Bu işlemle, görme alanının absölu sınırları ve alan içerisinde kalan bölgelerdeki görme keskinliğinin rölatif farklılıkları dökümante edilir. Farklı meridyenlerdeki noktalar birleştirilerek o uyarı şiddetindeki foropter çizilmiş olur. Farklı şiddetlerde uyarılar kullanılarak, farklı birkaç izopterle birlikte görme alanı kontürünün haritası çizilebilir.

b) Statik Perimetri: Bir uyarının yerinin, alanda belirli bir noktada sabit kaldığı, görme alanlarının birey tarafından görülene kadar şiddetinin artırılarak veya artık görülmeyene kadar azaltılarak değerlendirildiği metottur.

2.8.2. Standart otomatik perimetri

Standart otomatik perimetri (SOP), periferik görme fonksiyonunu ölçmek için standart metottur.⁷⁴ Testin yüksek tekrarlanabilirliği, standartizasyonu, dijital bilgilerin saklanabilmesi, değiştirilebilmesi ve istatistiksel olarak analiz edilebilmesi nedeniyle klinisyenler arasında çok fazla kabul görmüştür. Bunun için Octopus (Haag-Streit Diagnostics) ve Humphrey (Carl Zeiss Meditec) perimetrisi kullanılmaktadır.

Humphrey alan analizörü, herhangi bir bölgedeki hedef cismin, üzerine düşürülebileceği yarım çukur kaseden oluşur. Arka plan parlaklığı fotoptik parlaklık aralığının en altında

olduğu düşünölen 31,5 asb'ye ayarlanır. Uyarın büyüklüğü rutin olarak Goldman perimetrisindeki 3. uyarı büyüklüğü ile aynı olan 4 mm²'dir. Aşağıdaki test stratejileri kullanılır;

Eşik Üstü Statik Perimetri: Eşik üstü statik perimetri, görme alanının o noktası için eşik üzerinde bir test objesinin on-off tekniğı ile gösterilmesi şeklinde yapılır ve hastanın hedefi algılayamadığı bölgeler görme alanı kaybı olarak ifade edilir. Hızlı ve kaba bir şekilde durumun normal olup olmadığını test eder. Bu nedenle çok kantitatif bir test olmadığından tarama amacıyla kullanılır.

Tam Eşik Statik Perimetri: Eşik statik perimetri, görme alanındaki her bir ayrı retinal nokta için rölatif ışık şiddeti eşiklerini ölçer. Bu teknik, test objesinin ışığının eşik altı değerden yavaş yavaş artırılarak, hastanın objeyi ilk gördüğü seviyenin belirlenmesi ya da eşik üstü değerden yavaş yavaş azaltılarak hastanın görebildiğı en küçük değerin belirlenmesi esasına dayanır. Test, bu kantitatif yapısı nedeniyle glokomatöz görme alanı takiplerinde kullanılmaktadır.

FASTPAC: Humphrey otomatik perimetrisinde yer alan ve test zamanını azaltmaya yarayan bir programdır. Tam eşik stratejileri ile kıyaslandığında test süresini %35-40 azaltır. 2 ve 4 dB aralarla çift hesaplama yapan standart programların aksine 3 dB'lik aralarla tek ölçüm yaparak çalışır. Ancak sürenin azalmasının doğruluk ve güvenilirliğı de azalttığı gösterilmiştir.⁷⁵

Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA): Bu algoritma, glokomatöz hasar modellerinin olasılık analizleri temelinde standart 24-2 veya 30-2 modelini kullanmakta olup, standart eşik stratejisine oranla daha hızlı ve etkilidir. SITA Standart ve SITA Fast olmak üzere iki tipi vardır ve yalnızca Humphrey otomatik perimetrisinde mevcuttur. SITA standart, tam eşik programın süresini yarıya indirirken, SITA Fast ise FASTPAC algoritmasının süresini yarıya indirmektedir. SITA algoritmasındaki test süresi, hastanın glokomatöz bulgularının olup olmasına göre de değişmektedir. Normal gözlerde test daha hızlı olurken hasarlı gözlerde daha uzun sürmektedir.

Tendency-Oriented Perimetri (TOP): Octopus perimetrisinde bulunan yeni bir hızlı algoritmadır.⁷⁶ Eşik değerlerini etraftaki test noktalarından veri olarak tahmin eder. Bu yöntemde test süresi SITA Fast'e oranla daha kısadır. SITA Fast'de süre 4 dakika iken bu yöntemde 2,5 dakikadır. Ancak TOP algoritması hızlı çalışmasına karşın, görme alanı

kayıplarını tahmin etmede her zaman güvenilir değildir.⁷⁷

2.8.3. Diğer test stratejileri

Kısa Dalgaboyu Otomatik Perimetri (SWAP): Bu yöntem, mavi uyarana duyarlı olan bistrafiye mavi-sarı tipte ganglion hücrelerini test ederek, SOP'tan çok daha erken evrelerde glokomatöz hasarı saptayabilmektedir.⁷⁰ Kısa dalga boyu perimetri (SWAP), glokoma özgü renk görme hasarını saptama prensibine dayanır ve parlak sarı arka planda Goldmann 5 boyutunda kısa dalga boylu mavi uyarana kullanır.⁷⁸ Yapılan çalışmalar SWAP'ın, standart beyaz üzeri beyaz perimetri sonuçları henüz normal iken erken glokomatöz hasarı gösterdiğini ortaya koymuştur.⁷⁹ SWAP'ın OHT'li olgularda glokomun gelişimi ve erken glokomatöz hasarlı olgulardaki progresyon tahmininde başarılı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁸⁰ Ancak bu test yaş ve katarakt varlığından etkilenmekte ve sonuçları yorumlamada ciddi manada istatistiksel analizler gerekmektedir. SWAP testi ayrıca akromatik otomatize alanlara oranla daha fazla uzun süreli fluktuasyon ve öğrenme etkisi artefaktına sahiptir.

Frekans Çiftleştirme Teknolojisi (FDT): Frekans çiftleştirme teknolojisi (FDT), frekans ikiye katlama ilüzyonu temeline dayanır.⁸¹ Her test uyarısı 25 Hz'de yanıp sönen beyaz ve siyah bant serileridir.⁸² FDT perimetrisinin magnoselüler görme yollarına uzanan büyük çaplı ganglion hücre alt grubunu test ettiği düşünülür.⁸³ Bazıları tarafından bu görüş sorgulansa da, bu hücrelerin harekete ve kontrasta daha duyarlı olduğu ve glokomatöz hasara daha açık olduğu varsayılır.⁸⁴ FDT, taşınabilir olması, görece ucuz olması ve kısa sürede test edebilmesi nedeniyle tarama aracı olarak oldukça yararlıdır.

Yüksek Geçişli Çözünürlük Perimetrisi (HPRP): Yüksek geçişli çözünürlük perimetrisi (HPRP) veya halka perimetrisi, spesifik olarak parvoselüler hücreleri test eden bir sistemdir.⁸⁵ HPRP'de kullanılan uyarı, koyu kenarları ve parlak merkezi olan, ekranda farklı bölgelere düşürülerek uyarının ortalama parlaklığının zemin parlaklığına eşit olmasını sağlayan, farklı büyüklüklerde halkalardır. Testin sonuçlarının ganglion hücre yoğunluğu ile ilişkili olduğu varsayılır. Glokom hastalarında HPRP, duyarlılık ve özgüllükte standart perimetri ile kıyaslanabilir düzeydedir.⁸⁶

2.8.4. Görme alanı üzerine fizyolojik ve psikolojik etkiler

Görme alanı testinde hastanın testi anlaması, uyanıklık durumu, konsantrasyonu ve kooperasyonu, sonuçları belirgin bir şekilde etkileyebilmektedir. Ayrıca öğrenme etkisi

nedeniyle, bazı hastalarda ilk teste göre ikinci testte çok önemli düzeltilmeler olabilmektedir.⁸⁷ Görme alanında artefakta yol açabilen bazı durumlar aşağıdaki gibidir;

Myozis - Midriyazis: 3 mm altındaki pupil çapı, özellikle lens opasitesi ile birlikteyse görme alanında belirgin bir düşüşe yol açar. Midriyazis ise görme alanını daha az etkilemekle birlikte, pupillanın genişlemesi otomatik perimetride periferik eşik duyarlılığını azaltabilir.⁸⁸

Ortam Opasiteleri: Katarakt, arka kapsüller fimozis ve kornea skarı gibi ortam opasiteleri, test sonucunda genel bir düşüşe neden olabilirler. Katarakt, görme keskinliği azalmasıyla uyumlu olmayacak düzeyde ciddi görme alanı değişikliklerine yol açarak veya varolan kayıpları şiddetlendirerek glokomatöz alan kaybı oluşumu veya progresyonu şeklinde yanlış yoruma neden olabilmektedir.

Göz Kapağı: Yaşlı hastalarda hafif derecede ptosis çok sıktır ve snellen keskinliğini etkilemese de düşük üst göz kapağı, üst arkuat kayıp veya nazal step oluşturabilir.

Kırılma Kusurları: Kırılma kusurları esas olarak merkezi alanı etkiler. Yüksek miyopik kırılma kusurları, dikey kama şeklinde defekte yol açarak glokomatöz alan kayıplarıyla karışabilen refraksiyon skotomlarına yol açabilse de 3 diyoptrinin altındaki miyoplarda düzeltme gerekmez. Hipermetropik hastalarda ise çok daha düşük değerlerde bile sonuçları ciddi şekilde değiştirebilen hatalar oluşabilmektedir. Ayrıca 1 D'nin üzerindeki astigmatik kusurlar da mutlaka düzeltilmelidir.

Düzeltilici Lens Artefaktları: Gözlük camı test edilen gözden çok uzakta yer alırsa, halka tipi skotom görünümü oluşabilir. Düzeltilici camlara bağlı çevre etkisi artefaktlar ise yarım dairesel veya dairesel şekilde olur.

2.8.5. Glokomatöz görme alanı kayıpları

Görme alanı defektleri, genellikle sinir lifi demeti şeklinde olup retina sinir lifi tabakası anatomik düzenine uygun dağılım gösterir. Glokom hastalarında görme alanı kayıpları genellikle periferden başlar ve son evreye kadar merkezi görme alanı korunur. Glokomda görme alanı defektleri aşağıdaki gibidir;

İzole Parasentral Skotom: Fiksasyon noktasından 10 derecelik alan içerisinde oluşan ve kör nokta ile birleşmeyen görme alanı defektidir.

Arkuat (Bjerrum) Skotomu: İzole parasantral skotomun kör noktaya ilerlemesi ile oluşur. Arkuat retinal sinir lifleri ile bağlantılı olarak kör noktadan başlayarak fiksasyonun altından, üstünden veya her ikisinden horizontal meridyene bir ark çizen skotomdur. Fiksasyonun 1 derecelik kısmından başlayıp nazalde 10-20 dereceye kadar uzanır.⁸⁹ Glokomda erken kayıp sıklıkla arkuat alanda, özellikle optik sinir başının alt ve üst kutuplarının erken glokomatöz hasara olan yatkınlıkları ile bağlantılı olarak üst yarıda oluşur.

Nazal Basamak (Step) : Gözün alt ve üst yarısındaki retina sinir lifleri genellikle aynı hızda hasar görmez. Bu nedenle sinir liflerinin horizontal meridyende birleştiği yerde bir defekt oluşur. Glokomun erken evrelerinde üst görme alanı alta oranla daha sık etkilendiğinden, nazal step çoğunlukla orta hattın üzerinde kendini gösterir.

Temporal Sektör Defekti: Optik sinir başının nazalindeki retinal sinir lifleri, disk üzerinde doğrusal bir hat ile birleştiğinden bu lif demetlerini etkileyen bir lezyon, kör noktanın temporalinde bir görme alanı defekti yaratır. Bu defekt genelde glokomun geç döneminde gelişse de, ilk bulgu olarak da karşımıza çıkabilir.

İleri Görme Alanı Defektleri: Progresif glokomatöz görme alanı kayıplarının doğal seyrinde horizontal meridyenin nazalinde birleşen ve temporal hariç tüm bölgelerin periferik sınırlarına dek uzanabilen, tam bir çift arkuat skotomu gelişimi mevcuttur. Bu evrede alt ve üst retina sinir liflerinin çoğunun hasarlanması ile yalnızca makulopapüler demet ve bazı nazal lifler sağlam kalırlar. Bu şekilde ileri glokomda temporal ve santral ada kalır. Hasarın devamıyla bu adalar progresif olarak santral adanın tamamen kaybolmasına dek daralır.

2.8.6. Görme alanı global indeksleri

Global indeksler STATPAC programı ile hazırlanır ve yaşa göre düzeltilmiş datalardaki sapmalar kullanılır.

Ortalama Sapma (Mean Deviation, MD): Aynı yaş grubundaki normal görme alanlarında beklenen değerlerden ortalama sapma değeridir. Bu değer tüm görme tepesinin ortalama yüksekliğini yansıtır. MD değeri, lokalize kayıplara göreceli olarak duyarsızdır ve katarakt gibi genel hassasiyet düşüşlerinden etkilenir.

Pattern Standart Sapma (Pattern Standart Deviation, PSD): Görme tepesinin yüzeyinin eşit dağılmadığını gösterir. Yaşla düzeltilmiş referans görme alanı ile kıyaslanarak elde edilir. PSD genel ortalama yüksekliğe duyarsızdır ve lokalize kayıplardan etkilenir.

Kısa Süreli Dalgalanmalar (Short Term Fluctuation, STF): Aynı noktadaki, farklı zamanlarda ortaya çıkan aynı uyarıya verilen yanıtlar arasındaki farktır, ve bu artış düşük hasta kooperasyonu ve dikkati ile ilişkilidir.

Düzeltilmiş Patern Standart Sapma (Corrected Pattern Standart Deviation, CPSD): Standart deviasyondan STF etkisi çıkartılarak hesaplanır. Gerçek lokalize defektleri tanımlamak için daha duyarlıdır. Ancak bu indeks tam eşik perimetride bulunurken SITA'da bulunmamaktadır.

Global indeksler genel olarak görme alanı şekli ile ilişkilidir. Kataraktta olduğu gibi genel bir azalma MD değerini düşürürken, PSD değerini genellikle etkilememektedir. Glokomlu gözdeki küçük lokalize bir defekt ise PSD değerini ciddi olarak artırırken MD değerini etkilememekte veya az miktarda etkilemektedir. Hem lokalize hem de generalize bir defekt olduğunda ise MD ve PSD değeri birlikte etkilenmektedir.

2.8.7. Glokom yarı alan testi

Glokom yarı alan testi, görme alanı test sonucunun alt ve üst yarım küredeki lokalize defekt alanlarının ayna etkisi ile kıyaslanmasıyla elde edilir. Her bir yarım küre beş alana bölünerek diğeri ile kıyaslanır. Bu bölümlere dış kenar, temporal alan ve kör nokta katılmaz. Beş olası sonuç aşağıdaki gibidir;

1- Normal sınırların dışında: Alt ve üst sektör arasındaki farkın, normal toplumun %1'nde görülenden daha fazla olması durumudur ve glokomatöz hasar göstergesidir.

2- Sınırdadır: Alt ve üst görme alanı arasındaki farkın toplumun %3'ünden azında, ancak %1'inden fazlasında görülebileceği durumdur.

3- Genel hassasiyet azalması: Görme alanı genel yükseklik hesabında, alanın en normal bölgesinin normal toplumun %0.5'inin altında olması durumudur.

4- Anormal yüksek duyarlılık: Görme alanı genel yükseklik hesabında alanın en iyi %15'I, normal toplumun %95.5'inde beklenen değerleri geçerse ortaya çıkan sonuçtur. Testin güvenilir olmadığını gösterir.

5- Normal sınırlarda: Yukarıdaki durumların olmadığı, normal görme alanı sonucudur.

2.8.8. Glokomda görme alanı defektlerinin evrenmesi

Glokom olgularının takip ve tedavisinde evreleme çok önemlidir. Hastaların evrenmesi için ise genellikle görme alanı kullanılmaktadır. Bunun için farklı yöntemler önerilmekle birlikte günümüzde en sık kullanılan yöntem Hodapp-Parrish-Anderson sınıflamasıdır.^{90,91,92} Sınıflama aşağıdaki gibidir;

a) Erken evre glokomatöz görme alanı defekti:

- 1) MD değeri <-6 dB,
- 2) Pattern deviasyon şemasında 18'den az noktada %5'in altında depresyon ve 10'dan az noktada %1'in altında depresyon olması,
- 3) Santral 5° içinde yer alan bölgede, hiçbir noktada retinal duyarlılığın 15 dB altında depresyon olmaması,

b) Orta evre glokomatöz görme alanı defekti:

- 1) MD değeri -6 dB ile -12 dB arasında olması,
- 2) Pattern deviasyon şemasında 37'den az noktada %5'in altında depresyon ve 20'den az noktada %1'in altında depresyon olması,
- 3) Santral 5° içinde sadece bir yarım alanda, bir noktada retinal duyarlılığın 15 dB altında olması,
- 4) Santral 5° içerisinde, hiçbir noktada retinal duyarlılığın 0 dB ve altında olmaması

c) İleri evre glokomatöz görme alanı defekti:

- 1) MD değeri > -12 dB
- 2) Pattern deviasyon şemasında 37'den fazla noktada % ve altı depresyon ve 20'den fazla noktada %1'in altında depresyon
- 3) Santral 5° içinde herhangi bir noktada duyarlılığın 0 dB olması
- 4) Santral 5° içinde her iki yarım alanda da bir noktada duyarlılığın 15 dB altında olması durumudur.

2.9. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi (OKT), ilk kez 1991 yılında Huang ve arkadaşları⁹³ tarafından bulunan, zamanla geliştirilerek günümüzde retina tabakasından 10 µm'den daha ince kesitsel görüntü elde edebilmemizi sağlayabilen bir cihazdır.⁹⁴ Çalışma prensibi B-tarayıcı USG'ye benzemekle birlikte aracı olarak ses değil ışık kullanılır.

2.9.1. Optik koherens tomografinin çalışma prensibi

Optik koherens tomografinin çalışma prensibi, Michelson interferometrisi prensibine dayanır.⁹³ Düşük koherensli infrared ışık, fiberoptik yardımıyla ışık ayırıcı bir sisteme taşınarak buradan gözün optik ortamına gönderilir. Optik ortamdan retinaya düşen ve yansıyan ışın yine referans aynası tarafından toplanır. Işın ayırıcı ile referans aynanın uzaklığı sürekli değişir. Işık kaynağı ile retina dokusunun mesafesi, ışık kaynağı ile referans aynanın arasındaki mesafeye eşit olunca retina dokusundan ve referans aynadan yansıyan ışık, bir girişim paterni gösterir. Bu patern cihaz tarafından algılanır ve sinyal haline dönüştürülür. Bu sinyal A-tarayıcı USG'ye analog bir sinyaldir. Bu bilgiler retinanın yüzeysel ve kesitsel topografisinin retina kalınlığı olarak ifade edilmesini sağlar ve bu şekilde bir çeşit invivo histolojik görüntüleme sağlanmış olur. Sonrasında A-mod bilgileri birleştirilerek B-mod görüntü elde edilir.

Optik koherens tomografide çözünürlük, aksiyel ve transvers değerlere bağlıdır. Aksiyel çözünürlük dalga boyu ile ilişkilidir ve dalga boyu arttıkça ters orantılı olarak çözünürlük de azalır. Günümüzde kullanılan OKT cihazlarının dalga boyları 800-900 nm arasında değişmektedir. Transvers çözünürlük ise dalga boyundan bağımsız bir şekilde, göze giren dalganın boyutu ile ilişkilidir. Bu nedenle pupilla boyutundan etkilenebilmektedir.



Şekil 1: Yeni nesil OKT cihazı (Cirrus HD-OCT 5000, Carl Zeiss Meditec)

Optik koherens tomografi cihazları, 1990'ların başında kullanılmaya başlanmış olup, 2000'li yılların başında 3. nesil OKT'ler geliştirilmiştir. Time-domain olarak anılan bu cihazlardan sonra ise son yıllarda 10 µm'nin altında çözünürlükte kesitsel görüntü alabilen spektral-domain OKT cihazları kullanımdadır. Bu cihazların günümüz glokom tanı ve takibindeki yeri RSLT, OSB ve ganglion hücre analizleri ile gerçekleşmektedir.^{95,96,97,98}

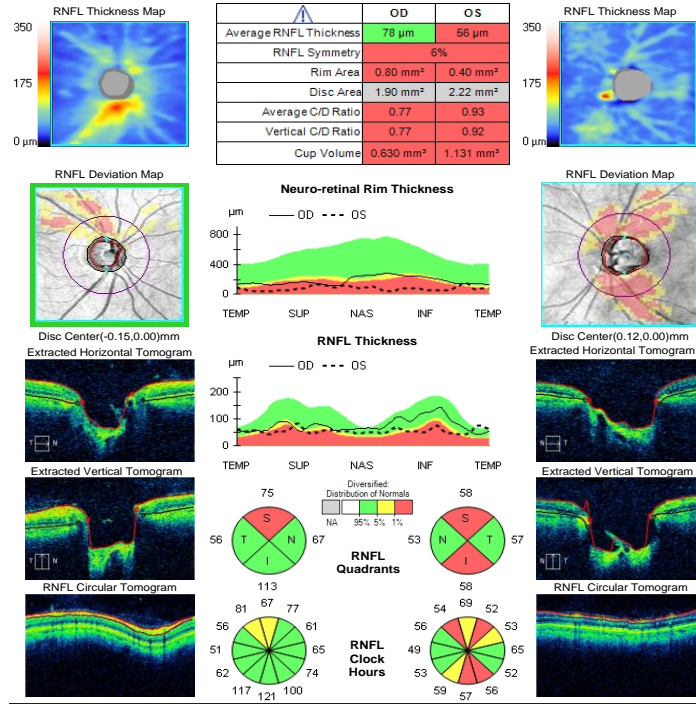
2.9.2. Peripapiller retina sinir lifi tabakası

Optik koherens tomografi ile RSLT'nin değerlendirilmesinde, optik sinir çevresinde silindirik bir tarama yapılmakta ve bu kesit iki boyutlu düzlemde yansıtılmaktadır. Günümüz OKT cihazlarında ölçüm için standart olarak 3,4 mm çaplı dairesel kesit kullanılmaktadır. Yeni nesil bir OKT cihazı olan Cirrus HD-OKT (Şekil 1), OSB'nin merkezini otomatik olarak algılayarak 3,46 mm çaplı alanda optik disk küp 200x200 protokolü ile 256 A-scan görüntüsü alarak yapay bir B-scan görüntüsü oluşturmaktadır.⁹⁶ Sonrasında RSLT'nin alt ve üst sınırını belirleyerek, 256 A-scan verisinden oluşan yapay B-scan görüntüleri ile RSLT kalınlığı hesaplanmaktadır.⁹⁶ Retina sinir lifi tabakası kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlem ihtiyacı olmaksızın otomatik bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. Ölçümler RSLT'nin optik disk çevresindeki konumuna göre bir kalınlık haritası olarak; 12 saat kadranı, 4 ana kadran ve ortalama RSLT kalınlığını verecek şekilde grafik ve nümerik olarak gösterilmektedir (Şekil 2).

2.9.3. Optik Sinir Başı Analizi

Optik sinir başının Cirrus HD-OKT ile tomografik görüntülenmesi, RSLT ölçümünde olduğu gibi optik disk küp 200x200 protokolü ile sağlanmaktadır. Cihaz OSB'yi çevreleyen 6x6 mm'lik alanda 1.5 sn içerisinde (27.000 A-scan/sn) 40.000 noktadan veri toplamaktadır.⁹⁶ Sonrasında OSB merkezli 3,46 mm çaplı alanda 256 A-scan verisi yapay bir B-scan görüntüsü oluşturmaktadır. Cihaz aynı ölçümde hem OSB, hem de RNFL'yi değerlendirebilmektedir. Cihazın OSB ile ilgili parametreleri; disk alanı, rim alanı, vertikal c/d oranı, ortalama c/d oranı ve çukurluk volümüdür (Şekil 2). Bu ölçümler kullanıcıdan bağımsız olarak cihazın içerisindeki algoritma yardımıyla otomatik olarak hesaplanmaktadır.

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



Şekil 2: OKT optik disk küp 200x200 protokolü ile OSB ve RSLT analiz çıktısı

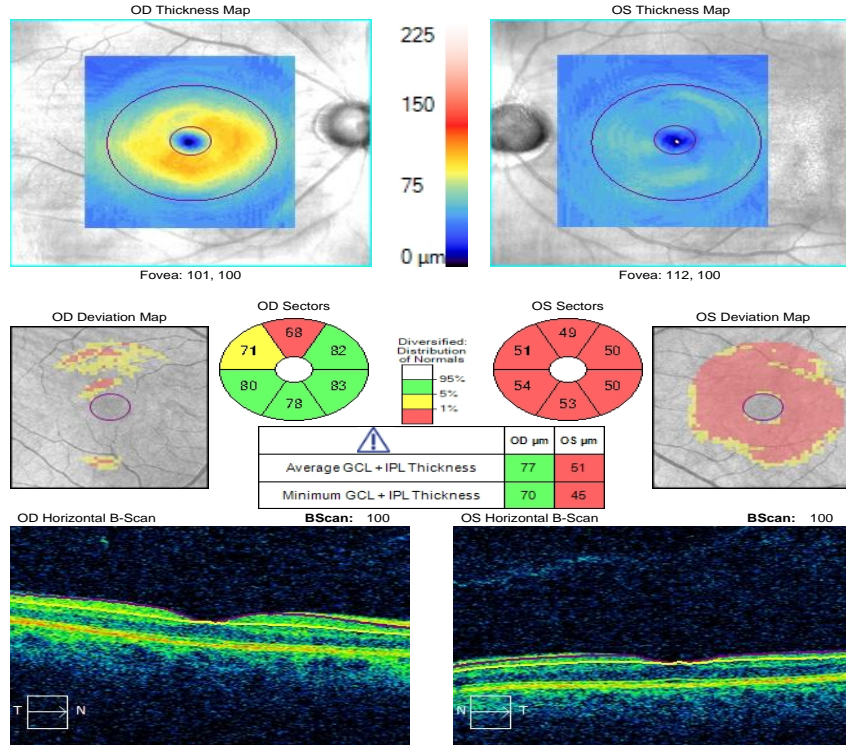
2.9.4. Makula analizi

Glokomda temel patoloji ganglion hücrelerinin ölümüdür.⁹⁹ Yapılan çalışmalarda ganglion hücrelerinin yaklaşık yarısının makulada bulunduğu ve makulanın en yüksek ganglion hücre yoğunluğuna sahip olduğu saptanmıştır.¹⁰⁰ Bu nedenle makulada ganglion hücre gövdesi ve uzantılarının olduğu tabakanın ölçümünün glokomun erken tanısında faydalı olacağı düşünülmüştür.

Makulada ganglion hücre kalınlığı ölçümü; ganglion hücre kompleksi¹⁰¹ (ganglion hücre tabakası + iç pleksiform tabaka + retina sinir lifi tabakası) veya ganglion hücre - iç pleksiform tabaka (GHİPT) kalınlığı ölçümü şeklinde yapılabilmektedir. GHİPT kalınlığı ölçümü, fovea santralindeki 14.13 mm²'lik, makula anatomisi ile uyumlu eliptik alanda 200x200 ve 512x128 tarama protokollerinde yapılabilmektedir.¹⁰² Yapılan ölçümler, cihazın içerisinde yer alan Ganglion Hücre Analiz (GHA) programı ile değerlendirilir.¹⁰³ Bu program sinir lifi tabakası ile iç pleksiform tabakanın dış sınırlarını işaretleyerek ganglion hücre gövdesi ve dendritlerinin yer aldığı GHİPT tabakasının kalınlığını belirler. Sonuç ekranında minimum, ortalama, superior, inferior, superotemporal, inferotemporal, superonazal, inferonazal GHİPT kalınlık değerleri numerek ve grafik olarak gösterilir (şekil 3).

ID: CZMI1602771406 Exam Date: 8/20/2015 8/20/2015 Carl Zeiss
DOB: 1/1/1959 Exam Time: 3:41 PM 3:44 PM
Gender: Male Serial Number: 5000-4527 5000-4527
Technician: Operator, Cirrus Signal Strength: 9/10 7/10

Ganglion Cell OU Analysis: Macular Cube 200x200 OD OS



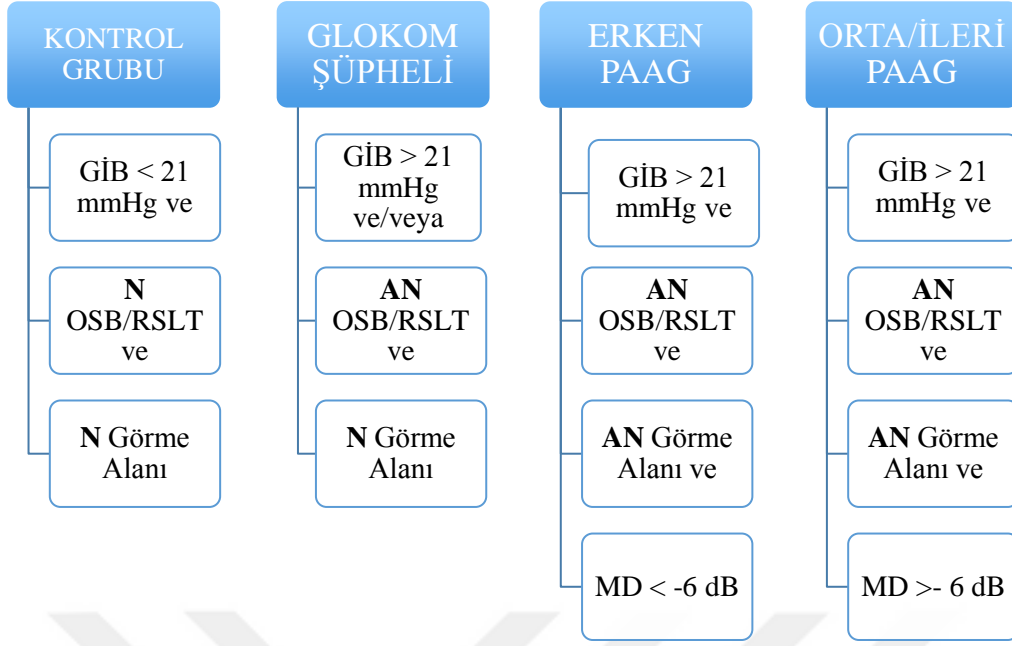
Şekil 3: OKT maküler küp 200x200 protokolü ile GHA çıktısı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli, prospektif bir tez çalışması olarak planladı ve Ağustos 2015 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Göz Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Haseki EAH Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay no: 256). Tüm katılımcılar aydınlatılmış onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Haseki EAH'de glokom polikliniğinde takipli hastalardan ve genel polikliniğe başvuranlardan, gerekli kriterlere uyan 40 kontrol, 40 glokom şüpheli, 40 erken PAAG ve 27 orta/ileri PAAG olmak üzere 133 olgunun 147 gözü dahil edildi. İki gözü de aynı evrede olan hastaların yalnızca bir gözü çalışmaya katıldı. Ancak iki gözünde de glokomu olup farklı evrelerde olan hastaların iki gözü de farklı gruplarda çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda ise görme alanı güvenlik indeksleri daha iyi olan göz çalışmaya dahil edildi. Bu koşula uyan bir gözü glokom şüpheli, diğeri erken PAAG olan 10 hasta ile bir gözü erken PAAG, diğeri orta/ileri PAAG olan 4 hasta bulunmaktadır.

Primer açık açılı glokom için tanı kriterleri; gonyoskopide ön kamara açısının açık olması, tekrarlayan ölçümlerde GİB'in 21 mmHg'nin üzerinde olması, oftalmoskopik muayenede glokomatöz OSB/RSLT hasarı (herhangi bir gözde 0,5 ve üzeri c/d oranı, iki göz arasında 0,2'nin üzerinde c/d farkı, nöral rimde incelme ve çentikleşme, disk kenarında splinter hemoraji) bulunması ve birbiri ile uyumlu en az iki görme alanında glokomatöz defekt bulunması olarak belirlendi. Glokom şüpheli grup için tanı kriterleri ise; gonyoskopik olarak açık ön kamara açısı ve normal görme alanı bulgusu ile birlikte tekrarlayan ölçümlerde GİB'in 21 mmHg'nin üzerinde olması ve/veya glokomatöz OSB/RSLT hasarı ile uyumlu bulgu olması idi. Kontrol grubunda da GİB'in 21 mmHg'nin altında olması, oftalmoskopik muayenede OSB/RSLT defektinin bulunmaması ve görme alanının normal olması şartları arandı (Şekil 4).



Şekil 4: Katılımcıların sınıflandırılması

PAAG: Primer açık açılı glokom, **GİB:** Göz içi basıncı, **N:** Normal, **AN:** Anormal, **GA:** Görme alanı, **MD:** Ortalama sapma, **OSB:** Optik sinir başı, **RSLT:** Retina sinir lifi tabakası

Tüm gruplar için çalışmaya dahil edilme kriterleri, hasta yaşının 40 ile 80 arasında olması; sferik refraktif kusurun ± 5 diyoptri, silindirik refraktif kusurun ± 3 diyoptri aralığında olması; Snellen eşeline görme keskinliğinin 5/10 ve üzerinde olması; komplikasyonsuz katarakt cerrahisi harici göz içi cerrahi geçirmemiş olması; diyabetik retinopati, hipertansif retinopati, yaşa bağlı makula dejeneresansı, optik nöropati vb. makulayı ve optik siniri etkileyen hastalıkların bulunmaması; uzun süreli steroid kullanım öyküsünün olmaması; klorokin, hidroklorokin vb. makulopatiye neden olabilecek kronik sistemik ilaç kullanımının olmaması; hafif nükleer skleroz dışı lens opasitelerinin bulunmaması; intrakranial iskemik olay veya yer kaplayıcı lezyon vb. görme keskinliği ve görme alanını etkileyebilecek nörolojik bulguların bulunmaması olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan ayrıntılı anamnez alındı. Sonrasında otorefraktometre ile (Canon RK-F1) refraksiyon ölçümü, Snellen eşeli ile görme keskinliği tayini, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü, biyomikroskopi ile ön ve arka segment muayenesi, üç aynalı Goldmann lensi ile gonyoskopi, ultrasonografik pakimetri (Tomey SP-100) ile SKK ölçümü yapıldı. Görme alanı testi için SITA 30-2 programı (Humphrey Field Analyzer II 740, Carl Zeiss Meditec) tercih edildi.

Çalışmaya, glokom takipleri sırasında birbiri ile uyumlu en az iki görme alanı olan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu dışında, dahil edilen tüm katılımcılara en az ikisi birbiri ile uyumlu olacak şekilde iki ile dört arası yeni görme alanı çekildi. Kontrol grubunda ise ilk testte görme alanı yarı alan test sonucu normal olup MD ve PSD grafiğinde glokomatöz defekti olmayan, ve test sonucunun güvenilir kabul edildiği katılımcılara ikinci kez görme alanı yapılmadı. Görme alanı testinin güvenilir kabul edilmesi için fiksasyon kaybının %20'den az, yanlış pozitif ve yanlış negatif oranının ise %33'den az olması kabul edildi. Primer açık açılı glokomu olan hastalar, Hodapp-Parish-Anderson kriterleri kullanılarak erken ve orta/ileri evre olarak sınıflandırıldı. Glokomatöz görme alanı bulgusu için gerekli minimum ölçüt olarak ise aşağıdaki üç durumdan birinin bulunması kabul edildi. Bunlar;

- Görme alanı yarı alan test sonucunun “normal sınırların dışında” olması
- PSD grafiğinde kenarla ilişkisi olmayan üç veya daha fazla noktadan en az birinin p değeri %1'in altında olacak şekilde $p < \%5$ olması
- PSD değerinin %5'in altında olması.

Sonrasında dört gruba da (kontrol, glokom şüpheli, erken PAAG, orta/ileri PAAG) Cirrus HD-OKT 5000 (Carl Zeiss Meditec) cihazı maküler küp 200x200 ve optik disk küp 200x200 protokolü ile çekim uygulandı. Ölçümlerin güvenilir kabul edilebilmesi için sinyal gücü 6 ve üzerinde olan çekimler çalışmaya dahil edildi. Cihazın bünyesinde bulunan Ganglion Hücre Analizi (GHA) 7.0 yazılım versiyonu ile maküler küp 200x200 ölçümleri otomatik olarak değerlendirildi. Sonuçlar minimum, ortalama, superonazal, superior, superotemporal, inferotemporal, inferior, inferonazal GHİPT parametreleri olarak kaydedildi. RSLT ve OSB analizi ise optik disk küp 200x200 protokolü ile yapılan, aynı seans tek çekim ile otomatik hesaplandı. RSLT için ortalama, superior, inferior, temporal, nazal ve saat kadranı değerleri hesaplanırken; OSB için disk alanı, rim alanı, vertikal c/d oranı, ortalama c/d oranı ve çukurluk volümü hesaplandı. RSLT'de saat kadranı numaralandırması için sağ göz esas alındı. Sağ gözdeki saat kadranı 1'e denk gelen alana (superonazal) karşılık sol gözdeki saat kadranı 11'e denk gelen alan, saat kadranı 1 olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi. Sayısal değişkenlerin bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında One Way Anova testi ile, normal

dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı. Alt grup analizleri parametrik test Tukey testi ile, nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Koşulların sağlanmadığı durumda Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Parametrelerin tanı koymada belirleyicilikleri, “*Receiver Operating Characteristic*” (ROC) analizinde eğri altında kalan alan (AUC) değerleri ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Grupların Demografik Özellikleri

Çalışmamızda 40 kontrol, 40 glokom şüpheli, 40 erken PAAG ve 27 orta/ileri PAAG olmak üzere 133 olgunun 147 gözü yer almaktadır. Katılımcıların %47'si erkek %53'ü kadın olup, ortalama yaş $57,7\pm 8,7$ olarak bulundu. Grupların yaş ortalaması kontrol grubunda $56,1\pm 7,7$; glokom şüphelide $56,3\pm 8,9$; erken PAAG'da $57,9\pm 8,9$ ve orta/ileri PAAG'da $62,4\pm 8,9$ idi (tablo 1). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glokom şüpheli ($p=1,000$) ve erken PAAG grubunun ($p=0,791$) yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, orta/ileri PAAG grubu yaş ortalamasının kontrol grubundan istatistiksel anlamlı farklılık ($p=0,019$) gösterdiği görülmüştür (tablo 2).

Gruplar arasında cinsiyet dağılımına baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0,362$). Kadın/erkek oranı, kontrol grubu, erken PAAG ve orta/ileri PAAG grubunda benzer şekilde yarı yarıya iken (sırasıyla %50, %52,5 ve %51,9); glokom şüpheli grubunda kadın oranının daha fazla (%65) olduğu görülmektedir.

Tablo 1: Demografik özellikler

	Kontrol	Glokom Şüpheli	Erken PAAG	Orta-İleri PAAG	p
Yaş	$56,1\pm 7,7$	$56,3\pm 8,9$	$57,9\pm 8,9$	$62,4\pm 8,9$	0,016
Cinsiyet	Kadın 20 (%50,0)	26 (%65,0)	19 (%47,5)	13 (%48,1)	0,362
	Erkek 20 (%50,0)	14 (%35,0)	21 (%52,5)	14 (%51,9)	
GK	$0,99\pm 0,04$	$0,97\pm 0,07$	$0,97\pm 0,08$	$0,86\pm 0,25$	<0,001
GİB	$15,2\pm 2,4$	$17,7\pm 3,4$	$16,9\pm 3,0$	$17,4\pm 4,4$	0,009
SKK	$554,9\pm 30,7$	$549,3\pm 41,9$	$545,5\pm 38,5$	$540,8\pm 39,0$	0,466
GA-MD	$-1,58\pm 1,05$	$-1,92\pm 0,89$	$-3,66\pm 1,28$	$-15,05\pm 7,85$	<0,001
GA-PSD	$1,72\pm 0,43$	$1,92\pm 0,67$	$3,42\pm 1,40$	$8,27\pm 2,78$	<0,001

PAAG: Primer açık açılı glokom, **DM:** Diabetes mellitus, **HT:** Esansiyel hipertansiyon, **GK:** Görme keskinliği, **GİB:** Göz içi basıncı, **SKK:** Santral kornea kalınlığı, **GA:** Görme alanı, **MD:** Ortalama sapma, **PSD:** Patern standart sapma

Tablo 1'e bakıldığında görme keskinliklerinin kontrol grubunda $0,99\pm 0,04$, glokom şüphelide $0,97\pm 0,07$, erken PAAG'da $0,97\pm 0,08$ ve orta/ierli PAAG'da $0,86\pm 0,25$ olduğu görülmektedir. Görme keskinliği ortalamaları tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde anlamlı farklılık gösterirken, bu farkın orta/ileri PAAG grubundan (<0,001) kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Glokom şüpheli ve erken PAAG grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında,

görme keskinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (sırasıyla p=0,475 ve p=0,449).

Göz içi basıncı ortalamaları kontrol grubunda 15,2±2,4 mmHg, glokom şüphelide 17,7±3,4 mmHg, erken PAAG'da 16,9±3,0 mmHg ve orta/ileri PAAG'da 17,4±4,4 mmHg olarak bulunmuştur. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında glokom şüpheli (p=0,001) ve erken PAAG (p=0,021) grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kontrol grubu ile orta/ileri PAAG (p=0,120) grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir (tablo 2).

Tablo 2: Demografik özellikler alt grup istatistiksel analizi

Demografik Özellikler	Glokom Şüpheli	Erken PAAG		Orta-İleri PAAG		
	P	P	P ¹	P	P ¹	P ²
Yaş*	1,000	0,791	0,838	0,019	0,024	0,150
Görme keskinliği	0,475	0,449	0,945	<0,001	<0,001	0,001
Göz içi basıncı	0,001	0,021	0,259	0,120	0,258	0,797
Görme alanı - MD	0,191	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Görme alanı - PSD	0,107	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

- Bonferroni düzeltmesi p<0,008

- *Parametrik test p<0,05

- **PAAG:** Primer açık açılı glokom, **MD:** Ortalama sapma, **PSD:** Patern standart sapma

Santral kornea kalınlıklarının, kontrol grubunda 554,9±30,7 µm, glokom şüphelide 549,3±41,9 µm, erken PAAG'da 545,5±38,5 µm ve orta/ileri PAAG'da 540,8±39,0 µm olduğu görülmektedir. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda SKK açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0,466).

Görme alanı MD ve PSD değerlerinin ortalamaları tablo 1'de özetlenmiştir. MD değeri kontrol grubunda -1,58 ± 1,05 dB, glokom şüphelide -1,92 ± 0,89 dB, erken PAAG'da -3,66±1,28 dB ve orta/ileri PAAG grubunda -15,05±7,85 dB'dir. Kontrol grubu ile glokom şüpheli grup karşılaştırıldığında MD ve PSD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, diğer tüm gruplar arasında MD ve PSD değerlerinin istatistiksel olarak farklı olduğu görülmektedir (tablo 2).

4.2. Ganglion Hücre–İç Pleksiform Tabaka Analiz Sonuçları

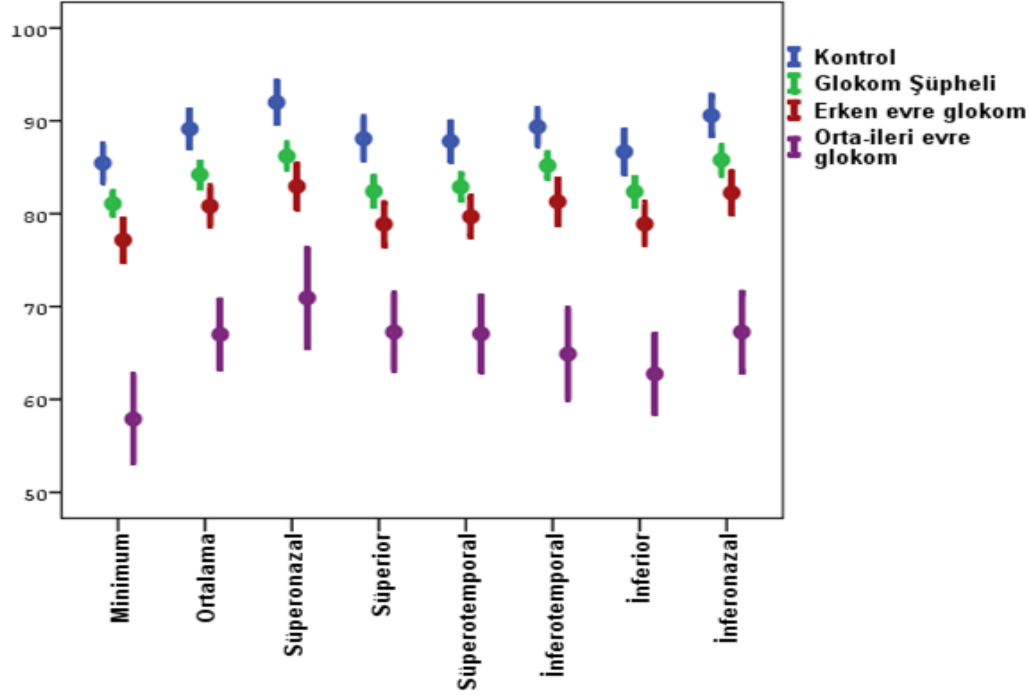
Çalışmamızda GHİPT kalınlık değerleri 200x200 maküler küp protokolü ile ölçülüp GHA 7.0 versiyonu ile analiz edilmiş ve sonuçları tablo 3’de özetlenmiştir. GHİPT kalınlıklarının dağılım grafiği (%95 güven aralığı) ise şekil 5’te gösterilmiştir. Minimum ve ortalama GHİPT değerleri, kontrol grubunda sırasıyla 85,5±6,3 µm ve 89,1±6,3 µm, glokom şüphelide 81,1±3,8 µm ve 84,2±4,2 µm, erken PAAG’da 77,2±6,9 µm ve 80,8±6,6 µm, ve orta/ileri PAAG’da 67,0±9,3 µm ve 70,9±13,3 µm’dir (tablo 3).

Tablo 3’e bakıldığında, tüm GHİPT kalınlık değerlerinin, kontrol grubundan orta/ileri PAAG grubuna ilerledikçe azalma gösterdiği görülmektedir. Yine tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde GHİPT parametreleri için istatistiksel olarak anlamlı farkın ($p<0,001$) olduğu bulunmuştur. Alt grup analizlerine bakıldığında ise, inferior GHİPT dışındaki tüm parametrelerin kontrol grubu ile glokom şüpheliyi ayırabildiği, ancak hiçbir GHİPT parametresinin glokom şüpheli ve erken PAAG’ı ayıramadığı görülmektedir. Bunun dışında kalan diğer tüm karşılaştırmalarda, GHİPT parametrelerinin başarılı olduğu görülmektedir.

Tablo 3: Grupların GHİPT kalınlıkları

	Kontrol	Glokom Şüpheli	Erken PAAG	Orta-İleri PAAG	p
GHİPT					
Minimum	85,5±6,3	81,1±3,8	77,2±6,9	67,0±9,3	<0,001
Ortalama	89,1±6,3	84,2±4,2	80,8±6,6	70,9±13,3	<0,001
Superonazal	92,0±7,0	86,2±4,3	83,0±7,3	67,3±10,4	<0,001
Superior	88,1±7,2	82,4±4,9	78,9±7,0	67,1±10,1	<0,001
Superotemporal	87,8±6,5	82,9±4,4	79,7±6,7	64,9±12,3	<0,001
İnferotemporal	89,4±6,1	85,2±4,3	81,3±7,5	62,7±10,6	<0,001
İnferior	86,7±7,2	82,4±4,7	78,9±7,0	67,3±10,7	<0,001
İnferonazal	90,6±6,6	85,8±4,7	82,3±6,9	67,0±9,3	<0,001

PAAG: Primer açık açılı glokom, **GHİPT:** Ganglion hücre - iç pleksiform tabaka



Şekil 5: Grupların ganglion hücre - iç pleksiform tabaka (GHİPT) kalınlık dağılım grafiği (güven aralığı %95).

Tablo 3'e bakıldığında, her bir grubun GHİPT parametrelerinin en ince olduğu değerler görülmektedir. Kontrol, glokom şüpheli ve erken PAAG grupları için GHİPT kalınlığının en ince olduğu parametreler minimum ve inferior iken; orta/ileri PAAG grubunda minimum ve inferonazal'dir.

Tablo 4: GHİPT alt grup istatistiksel analizleri

GHİPT	Glokom Şüpheli	Erken PAAG		Orta-İleri PAAG		
	P	P	P ¹	P	P ¹	P ²
Minimum	0,004	0,000	0,009	0,000	0,000	0,000
Ortalama	0,001	0,000	0,026	0,000	0,000	0,001
Superonazal	0,000	0,000	0,042	0,000	0,000	0,000
Superior	0,001	0,000	0,025	0,000	0,000	0,000
Superotemporal	0,001	0,000	0,074	0,000	0,000	0,001
İNferotemporal	0,002	0,000	0,013	0,000	0,000	0,003
İNferior	0,010	0,000	0,026	0,000	0,000	0,001
İNferonazal	0,001	0,000	0,016	0,000	0,000	0,002

- Bonferroni düzeltmesi $p < 0,008$

- **P**= Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

- **P¹**= Glokom şüpheli ile diğer grupların karşılaştırılması

- **P²**= Erken PAAG ile Orta-İleri PAAG grubunun karşılaştırılması

- **PAAG:** Primer açık açılı glokom, **GHİPT:** Ganglion hücre - iç pleksiform tabaka

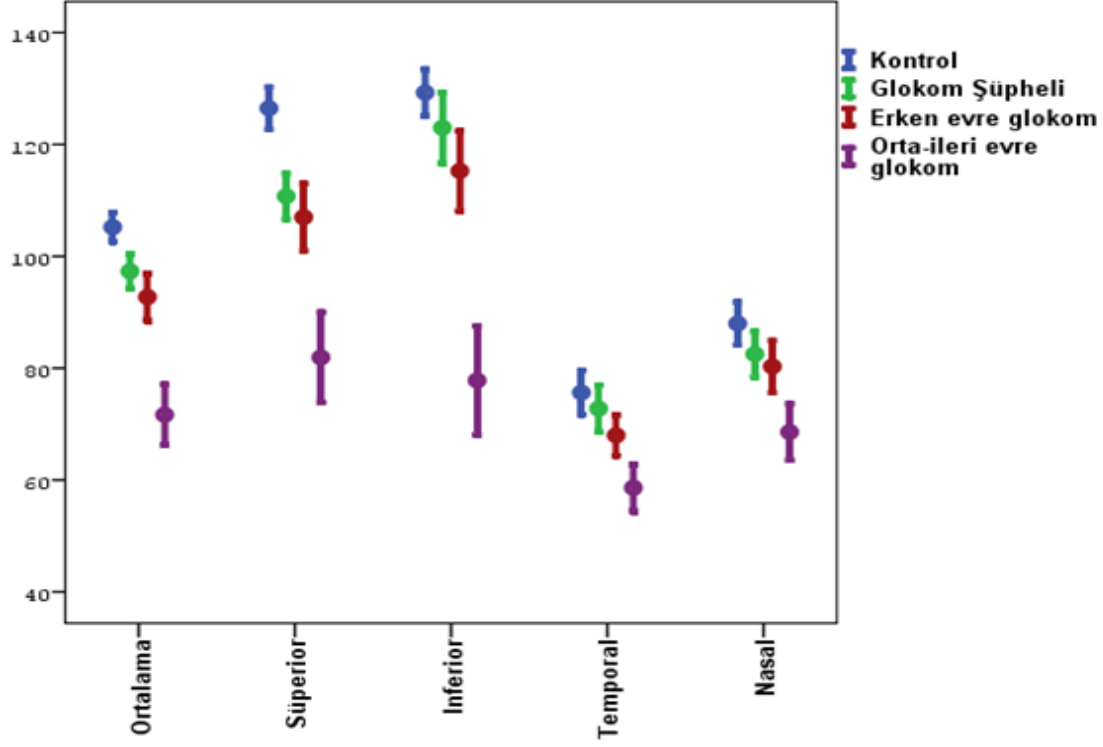
4.3. Retina Sinir Lifi Tabakası Analiz Sonuçları

Retina sinir lifi tabakası kalınlık değerleri optik disk küp 200x200 protokolü ile ölçülmüş ve tablo 5’de özetlenmiştir. RSLT kalınlıklarının dağılım grafiği (%95 güven aralığı) ise şekil 6’da gösterilmiştir. Ortalama RSLT kalınlık değerleri kontrol grubunda $105,2\pm 8,1$ μm , glokom şüpheli grupta $97,3\pm 9,8$ μm , erken PAAG grubunda $92,7\pm 13,1$ μm ve orta/ileri PAAG grubunda $71,7\pm 13,7$ μm olarak bulunmuştur. Dört kadrana ayrı ayrı baktığımızda kontrol, glokom şüpheli ve erken PAAG grubunda İSN’T kuralına uygun şekilde RSLT kalınlıkları inferiyordan temporale olacak şekilde azalırken; orta/ileri PAAG grubunda bu sıra superior, inferior, nazal ve temporal şeklindedir (tablo 5). Saat kadranı değerlerine baktığımızda ise dört temel kadrana uyumlu olarak kontrol ($141,7\pm 18,3$), glokom şüpheli ($135,4\pm 21,5$) ve erken PAAG grubunda ($130,6\pm 25,2$) en kalın kadran saat 7 iken, orta/ileri PAAG grubunda ($86,2\pm 25,8$) en kalın kadran saat 11’dir. En ince kadran ise tüm gruplarda saat 9’dur.

Tablo 5: Grupların 4 ana kadran ve 12 saat kadranda RSLT kalınlıkları

	Kontrol	Glokom Şüpheli	Erken PAAG	Orta-İleri PAAG	p
RSLT değerleri					
Ortalama	105,2±8,1	97,3±9,8	92,7±13,1	71,7±13,7	<0,001
Superior	126,5±11,8	110,8±12,7	107,0±18,7	81,9±20,4	<0,001
İnferior	129,3±13,2	123,0±19,8	115,3±22,4	77,8±24,6	<0,001
Temporal	75,7±12,3	72,8±13,1	68,0±11,3	58,6±10,7	<0,001
Nazal	88,0±12,0	82,5±12,8	80,3±14,6	68,6±12,7	<0,001
1 kadranı	116,1±19,9	99,6±17,4	97,6±25,4	79,5±25,3	<0,001
2 kadranı	109,6±16,7	98,4±16,1	96,9±22,3	76,4±18,2	<0,001
3 kadranı	71,8±13,4	71,7±11,6	68,5±15,0	60,8±9,3	0,002
4 kadranı	82,2±15,4	78,1±17,7	74,2±18,8	68,7±15,4	0,013
5 kadranı	108,3±24,4	100,5±29,7	93,8±25,3	69,6±19,7	<0,001
6 kadranı	137,7±23,0	131,9±28,2	119,6±36,2	79,5±27,9	<0,001
7 kadranı	141,7±18,3	135,4±21,5	130,6±25,2	84,9±34,1	<0,001
8 kadranı	81,5±18,3	74,1±18,5	72,0±12,9	59,8±13,9	<0,001
9 kadranı	59,9±8,6	57,1±8,7	54,5±9,4	53,6±14,0	0,042
10 kadranı	85,7±16,3	85,8±20,0	77,9±17,7	62,3±13,4	<0,001
11 kadranı	133,7±18,6	124,0±20,5	112,8±25,8	86,3±26,4	<0,001
12 kadranı	129,9±23,3	110,5±25,6	111,1±28,0	78,6±26,4	<0,001

PAAG: Primer açık açılı glokom, **RSLT:** Retina sinir lifi tabakası



Şekil 6: Grupların retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık dağılım grafiği (güven aralığı %95).

Çalışmamızda, tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde, grupları ayırmada RSLT parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ancak bu oranın en düşük saat 9 kadranında olduğu ($p=0,042$) görülmektedir (tablo 5). Alt grup analizlerine bakıldığında ise, glokom şüpheli grup ile kontrol grubunu ayırmada başarılı RSLT parametrelerinin ortalama ($p=0,000$), superior ($p=0,000$), 1 kadranı ($p=0,006$) ve 12 kadranı ($p=0,006$) olduğu görülürken; glokom şüpheli grup ile erken PAAG grubunu ayırmada hiçbir RSLT parametresinin başarılı olmadığı görülmektedir. Diğer grupları birbirinden ayırmada ise RSLT'nin daha başarılı olduğu gösteren sonuçlar tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: RSLT alt grup istatistiksel analizleri

RSLT Değerleri	Glokom Şüpheli	Erken PAAG		Orta-İleri PAAG		
	P	P	P ¹	P	P ¹	P ²
Ortalama	0,000	0,000	0,181	0,000	0,000	0,000
Superior	0,000	0,000	0,600	0,000	0,000	0,000
İnferior	0,021	0,002	0,192	0,000	0,000	0,000
Temporal*	0,708	0,025	0,283	<0,001	0,000	0,011
Nazal*	0,241	0,046	0,876	0,000	0,000	0,003
1 kadranı*	0,006	0,001	0,978	<0,001	0,002	0,006
2 kadranı	0,038	0,014	0,984	<0,001	<0,001	<0,001
3 kadranı	0,802	0,214	0,106	0,001	<0,001	0,057
4 kadranı*	0,712	0,158	0,728	0,010	0,126	0,580
5 kadranı*	0,523	0,056	0,634	<0,001	<0,001	0,001
6 kadranı	0,331	0,010	0,131	<0,001	<0,001	<0,001
7 kadranı	0,199	0,078	0,634	0,000	0,000	0,006
8 kadranı	0,101	0,021	0,538	0,001	0,000	0,001
9 kadranı*	0,597	0,087	0,674	0,063	0,511	0,982
10 kadranı	0,859	0,031	0,094	0,000	0,000	0,000
11 kadranı*	0,230	0,000	0,126	0,000	0,000	0,000
12 kadranı*	0,006	0,008	1,000	0,000	0,000	0,000

- Bonferroni düzeltmesi $p < 0,008$

*Parametrik test $p < 0,05$

- **P** = Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

- **P¹** = Glokom şüpheli ile diğer grupların karşılaştırılması

- **P²** = Erken PAAG ile Orta-İleri PAAG grubunun karşılaştırılması

-**PAAG:** Primer açık açılı glokom, **RSLT:** Retina sinir lifi tabakası

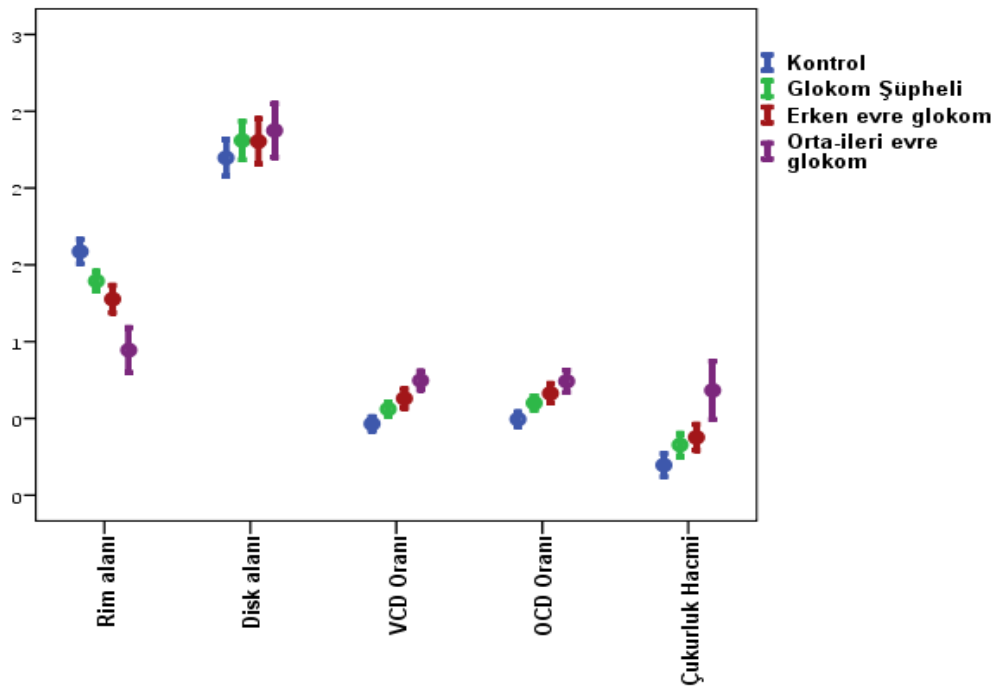
4.4. Optik Sinir Başı Analiz Sonuçları

Optik koherens tomografi ile OSB analizi, RSLT’de olduğu gibi optik disk küp 200x200 protokolü ile yapılmaktadır ve çalışmamızdaki OSB değerleri tablo 7’de özetlenmiştir. OSB parametrelerinin dağılım grafiği (%95 güven aralığı) ise şekil 7’de gösterilmiştir. OSB sonuçlarına baktığımızda, kontrol grubundan orta/ileri PAAG grubuna ilerledikçe rim alanında bir azalma gözlenirken (sırasıyla $1,59 \pm 0,25$, $1,39 \pm 0,19$, $1,28 \pm 0,28$ ve $0,94 \pm 0,37$); vertikal c/d oranı (sırasıyla $0,46 \pm 0,14$, $0,56 \pm 0,14$, $0,63 \pm 0,19$ ve $0,75 \pm 0,15$), ortalama c/d oranı (sırasıyla $0,49 \pm 0,15$, $0,60 \pm 0,15$, $0,66 \pm 0,20$ ve $0,74 \pm 0,18$) ve çukurluk hacminde (sırasıyla $0,20 \pm 0,23$, $0,33 \pm 0,23$, $0,38 \pm 0,26$ ve $0,68 \pm 0,48$) ise artış olduğu görülmektedir. Disk alanı sonuçları ise değişkendir ve bir sıra takip etmemektedir.

Tablo 7: Grupların OSB parametreleri

	Kontrol	Glokom Şüpheli	Erken PAAG	Orta-ileri PAAG	p
OSB Değerleri					
Rim Alanı	1,59±0,25	1,39±0,19	1,28±0,28	0,94±0,37	<0,001
Disk Alanı	2,20±0,37	2,31±0,39	2,30±0,46	2,37±0,44	0,263
Vertikal c/d	0,46±0,14	0,56±0,14	0,63±0,19	0,75±0,15	<0,001
Ortalama c/d	0,49±0,15	0,60±0,15	0,66±0,20	0,74±0,18	<0,001
Çukurluk Hacmi	0,20±0,23	0,33±0,23	0,38±0,26	0,68±0,48	<0,001

PAAG: Primer açık açılı glokom, **OSB:** Optik sinir başı, **C/D:** Çukurluk/disk oranı



Şekil 7: Grupların optik sinir başı (OSB) parametreleri frekans dağılım grafiği (güven aralığı % 95).

Çalışmamızda tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde, OSB parametreleri içerisinde, disk alanı ($p=0,323$) dışında kalan tüm değerler için istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$). Alt grup analizlerine bakıldığında ise, disk alanı dışındaki OSB parametrelerinin tamamının glokom şüpheli grup ile erken şüpheli grubun ayrımında başarısız olduğu, ancak diğer tüm grupların birbirinden ayrımında başarılı olduğu görülmüştür. Disk alanı ise bu değerlendirilmeye alınmamıştır.

Tablo 8: OSB alt grup istatistiksel analizleri

OSB Değerleri	Glokom	Erken PAAG		Orta-İleri PAAG		
	Şüpheli	P	P ¹	P	P ¹	P ²
Rim Alanı	0,000	0,000	0,106	0,000	0,001	0,000
Vertikal c/d	0,000	0,000	0,050	0,000	0,001	0,000
Ortalama c/d*	0,000	0,000	0,069	0,000	0,000	0,001
Çukurluk Hacmi	0,000	0,000	0,317	0,001	0,001	0,005

-Bonferroni düzeltmesi $p<0,008$

*Parametrik test $p<0,05$

- **P** = Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması

- **P¹** = Glokom şüpheli ile diğer grupların karşılaştırılması

- **P²** = Erken PAAG ile Orta-İleri PAAG grubunun karşılaştırılması

-**PAAG:** Primer açık açılı glokom, **OSB:** Optik sinir başı, **C/D:** Çukurluk/disk oranı

4.5. GHİPT, RSLT ve OSB Parametrelerinin AUC Değerleri

Çalışmamızda GHİPT, RSLT ve OSB değerlerinin glokom şüpheli, erken PAAG ve orta/ileri PAAG gruplarında tanı koymadaki başarılarını değerlendirmek için eğri altında kalan alan (AUC) değerlerine bakıldı ve sonuçlar tablo 9’da özetlendi.

Tablo 9: GHİPT, RSLT ve OSB parametrelerinin AUC değerleri

	Glokom Şüpheli		Erken PAAG		Orta-İleri PAAG	
	AUC	P	AUC	P	AUC	P
GHİPT						
Minimum	0,688	0,004	0,791	0,000	0,965	0,000
Ortalama	0,725	0,001	0,804	0,000	0,992	0,000
Superonazal	0,746	0,000	0,807	0,000	0,913	0,000
Superior	0,725	0,001	0,798	0,000	0,955	0,000
Superotemporal	0,721	0,001	0,790	0,000	0,965	0,000
İnferotemporal	0,703	0,002	0,797	0,000	0,970	0,000
İnferior	0,666	0,011	0,764	0,000	0,962	0,000
İnferonazal	0,709	0,001	0,808	0,000	0,980	0,000
RSLT						
Ortalama	0,749	0,000	0,785	0,000	0,986	0,000
Superior	0,810	0,000	0,796	0,000	0,965	0,000
İnferior	0,650	0,021	0,704	0,002	0,949	0,000
Temporal	0,579	0,224	0,681	0,005	0,848	0,000
Nazal	0,626	0,052	0,670	0,009	0,859	0,000
1 kadranı	0,733	0,000	0,726	0,000	0,862	0,000
2 kadranı	0,688	0,004	0,673	0,008	0,902	0,000
3 kadranı	0,484	0,802	0,581	0,214	0,732	0,001
4 kadranı	0,576	0,244	0,623	0,057	0,739	0,001
5 kadranı	0,562	0,343	0,668	0,010	0,903	0,000
6 kadranı	0,563	0,331	0,667	0,010	0,930	0,000
7 kadranı	0,583	0,199	0,614	0,078	0,901	0,000
8 kadranı	0,607	0,101	0,650	0,021	0,835	0,000
9 kadranı	0,587	0,179	0,655	0,017	0,657	0,030
10 kadranı	0,512	0,859	0,640	0,031	0,868	0,000
11 kadranı	0,640	0,031	0,738	0,000	0,927	0,000
12 kadranı	0,703	0,002	0,685	0,004	0,930	0,000
OSB						
Rim Alanı	0,736	0,000	0,784	0,000	0,909	0,000
Disk Alnı	0,402	0,130	0,418	0,209	0,363	0,059
Vertikal c/d	0,734	0,000	0,793	0,000	0,913	0,000
Ortalama c/d	0,746	0,000	0,800	0,000	0,883	0,000
Çukurluk Hacmi	0,718	0,001	0,746	0,000	0,844	0,000

PAAG: Primer açık açılı glokom, **AUC:** Eğri altında kalan alan, **GHİPT:** Ganglion hücre - iç pleksiform tabaka, **RSLT:** Retina sinir lifi tabakası, **C/D:** Çukurluk/disk oranı

Glokom şüpheli grup için AUC değerleri en yüksek parametreler: GHİPT için superonazal (0,746), ortalama (0,725) ve superior (0,725); RSLT için superior (0,810) ve ortalama (0,749); OSB için ise ortalama c/d (0,746) ve rim alanı (0,736) değerleridir. AUC değeri en düşük parametreler ise GHİPT için inferior (0,666), RSLT için 3 kadranı (0,484), OSB için ise disk alanıdır (0,402).

Erken PAAG grubuna bakıldığında AUC değeri en yüksek parametreler: GHİPT için inferonazal (0,808) ve superonazal (0,807); RSLT için superior (0,796) ve ortalama (0,785); OSB için ise ortalama c/d (0,800) ve vertikal c/d'dir (0,793). En düşük AUC değerleri ise GHİPT için inferior (0,764), RSLT için 3 kadranı (0,581) ve OSB için disk alanıdır (0,418).

Orta/ileri PAAG grubu için ise en yüksek AUC değerleri: GHİPT için ortalama (0,992) ve inferonazal (0,980); RSLT için ortalama (0,986) ve superior (0,965); OSB için ise vertikal c/d oranı (0,913) ve rim alanıdır (0,909). AUC değeri en düşük parametreler ise GHİPT için superonazal (0,913), RSLT için 9 kadranı (0,657) ve OSB için disk alanıdır (0,363).

5. TARTIŞMA

Glokom, retina ganglion hücrelerinin hasarlanması sonucu gelişen, kronik, progresif bir optik nöropatidir. Dünyada glokomun sıklığı giderek artmakta ve 2020 yılında yaklaşık 80 milyon insanı etkileyeceği tahmin edilmektedir.¹⁰⁴

Glokom tüm yaş gruplarında görülebilen, ancak sıklığı özellikle ileri yaşta artan bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada, 40-49 yaş arası glokom sıklığı %0,6 iken bu oran 80 yaş üzerinde %7 bulunmuştur.⁷ Bizim çalışmamızda, glokom şüpheli (56,3±8,9) ve erken PAAG gruplarının (57,9±8,9) yaş ortalamalarının benzer olduğu, ve kontrol grubuyla (56,1±7,7) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur. Ancak orta/ileri PAAG grubunun (62,4±8,9) kontrol grubuyla karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,019). Daha önce yapılan çalışmalarda ganglion hücre tabakası ve RSLT nin yaşla birlikte azaldığı, hem histolojik^{105,106} olarak hem de OKT yardımıyla^{107,108,109} gösterilmiştir. Bu nedenle sonuçlarımızın daha güvenilir olması amacıyla, çalışmamızda gruplar oluşturulurken yaş ortalamalarının farklılık göstermemesine dikkat edildi. Ancak orta/ileri evre glokom, hastalığın doğal seyri olarak daha ileri yaşta görüldüğünden, orta/ileri PAAG grubundaki bu farklılığın kabul edilebilir sınırlar içerisinde olduğu düşünülmüştür.

Glokomun cinsiyet ile ilişkisine bakıldığında, kadın ile erkek arasında belirgin bir farklılık olmadığı, iki cinsiyetin de eşit oranda etkilendiği bilinmektedir.⁶⁴ Glokom şüphelilerde ise, yakın zamanda yayınlanan geniş serili bir çalışmaya göre kadın cinsiyet oranının Afrika ırkında %70, Avrupa ırkında ise %62 şeklinde, erkek cinsiyete oranla daha fazla olduğu saptanmıştır.¹¹⁰ Bizim çalışmamızda da kadın oranı kontrol grubunda %50, erken PAAG'da %47,5 ve orta/ileri PAAG'da %48,2 iken; glokom şüpheli grupta %65 olarak bulunmuştur. Ayrıca OKT ile yapılan çalışmalarda hem RSLT hem de GHİPT parametrelerinin cinsiyete bağlı farklılık göstermediği saptanmıştır.^{108,111}

Glokom ile santral kornea kalınlığı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda, OHT'li hastaların, PAAG'a kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kalın SKK'ya sahip oldukları gösterilmiştir.^{112,113} Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması'nda da benzer şekilde, PAAG'a ilerlemeyen grupta ortalama SKK 574±37 µm iken PAAG'a ilerleyen grupta ortalama SKK 553±38 µm olarak bulunmuş ve bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı

olduğu gösterilmiştir.¹¹⁴ Bizim çalışmamızda ise tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde SKK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,466$).

Göz içi basıncı, glokomatöz hasar oluşumunda rolü olan ve glokom tedavisinde değiştirebildiğimiz en önemli parametredir.³⁸ Artmış GİB, lamina kribrosa üzerindeki stres ve gerilimi artırmakta, RGH aksonlarında mekanik hasara yol açarak aksonal transportu engellemektedir. Böylece lateral genikulat nükleustan RGH'lara nörotropik madde taşınımına zarar vermektedir.¹¹⁵

Göz içi basıncının artması, glokom prevalansını da artırmaktadır. Baltimore Göz Çalışması'nda¹¹⁶ GİB'i 35 mmHg üzeri olan hastalarda PAAG gelişme riski, 15 mmHg altında olanlara göre 40 kat fazla bulunurken; Barbados Göz Çalışması'nda¹¹⁷ GİB'i 25 mmHg üzeri olan hastalarda PAAG gelişme riski, 17 mmHg'nin altında oranlara göre yaklaşık 25 kat fazla bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise GİB, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glokom şüpheli ve erken PAAG grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, orta/ileri PAAG grubunda hedef basınca yönelik antiglokomatöz tedavi nedeniyle daha düşük düzeyde bulunmuş ve kontrol grubuyla anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,120$).

5.1. GHİPT, RSLT ve OSB Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Optik koherens tomografi, son zamanlarda retina hastalıklarının yanında glokom tanı ve takibinde de kullanılmaktadır. Stratus OKT'nin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra makula kalınlığı, RSLT ve OSB'yi değerlendiren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır.¹¹⁸⁻¹²⁰ Ancak glokomda makular OKT'nin başarısı, özellikle spektral domain OKT'lerin bulunmasıyla hız kazanmıştır. Yüksek çözünürlükleri, tekrarlanabilirlikleri,^{103,121} makula segmentasyonu yapabilmeleri¹²² ve glokom açısından ayrıcalıklı retina tabakalarını (iç retina tabakaları) tarayabilmeleri nedeniyle glokomun erken tanı ve takibinde OKT'nin, özellikle makula analizinin önemi giderek artmaktadır.

Spektral domain OKT'ler ile makula analizinde, öncelikle ganglion hücre kompleksi adı verilen ve iç pleksiform tabaka, ganglion hücre tabakası ve makular sinir lifi tabaksından oluşan yapı değerlendirilmiştir.¹⁰² Yapılan çalışmalarda ganglion hücre kompleksinin, erken glokomu tanımda RSLT analizi kadar başarılı olduğu gösterilse de, RSLT'nin yerini alamamıştır.^{123,124} Bu durum, makulada taranan alana ve analiz edilen retina katmanlarına bağlanmıştır.¹²⁵ Günümüzde yeni nesil bir spektral domain OKT cihazı olan Cirrus HD-OKT

(Carl Zeiss Meditec) ve içerisinde bulunan ganglion hücre analizi programı yardımıyla, ganglion hücre gövdesi ve aksonlarının bulunduğu ganglion hücre - iç pleksiform tabaka kalınlığı analizi kullanılmaya başlanmıştır. Şu ana kadar yapılan çalışmalar, GHİPT sonuçlarının en az RSLT kadar başarılı olduğunu göstermektedir.^{103,121,122}

Çalışmamızda glokom şüpheli, erken PAAG ve orta/ileri PAAG'lı olgularda Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec) ile makular GHİPT, peripapiller RSLT ve OSB değerleri incelendi ve bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Genel olarak GHİPT, RSLT ve OSB parametrelerinin, glokom şüpheli - erken PAAG grubunun ayrımı dışında, grupları birbirinden ve kontrol grubundan ayırmada başarılı olduğu görüldü.

Kontrol grubu, erken PAAG ve orta/ileri PAAG gruplarına ait tüm GHİPT kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). Glokom şüpheli grupta ise, inferior kadran dışındaki tüm GHİPT kalınlıkları kontrol grubundan farklıken ($p < 0.05$), erken PAAG grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Literatürde, Mwanza ve ark.^{95,122} da, erken glokomlu olgularla sağlıklı insanlar arasında tüm GHİPT parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bildirmektedir. GHİPT'nin glokom şüpheli veya preperimetrik glokom (PPG) tanısındaki duyarlılığı ise çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Kim ve ark.¹³¹ Topcon 3D-OKT ile yaptıkları çalışmada, GHİPT kalınlıklarının PPG'li olguları sağlıklı gözlerden ve erken PAAG'dan ayırmada RSLT'ye benzer duyarlılıkta olduğunu ifade etmektedirler. Kotowski ve ark.¹³³ ise glokom şüpheli olgularla sağlıklı gözler arasında fark bulunmadığını ifade bildirmişlerdir. Bu durumun glokom şüpheli olarak belirlenen grupta OHT ve PPG'li hastaların yoğunluğu ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

RSLT kalınlıklarına bakıldığında ise, tüm gruplarda ortalama ve superior kadran RSLT kalınlıkları, kontrol grubundan anlamlı derecede farklı ($p < 0.05$) bulundu. Erken PAAG'da ilave olarak inferior kadran, orta/ileri PAAG'da ise tüm kadran kalınlıkları kontrol grubundan farklılık göstermekteydi ($p < 0.05$). Saat kadranlarında ise glokom şüpheli grupta 12 ve 1 kadranlarında daha belirgin bir incelmeye mevcutken, erken PAAG'da superior kadrandaki incelmeye üst temporale doğru genişlediği görüldü. Glokom şüpheli grup ile erken PAAG grubunun ayırımında ise GHİPT'de olduğu gibi RSLT parametrelerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Literatürdeki çalışmaların ortak noktası, ortalama, inferior kadran ve superior kadran RSLT kalınlıklarının erken glokomu normalden ayırmada en başarılı parametreler olduğu yönündedir. Çalışmaların çoğunda, inferior kadranların daha önce

etkilendiği bildirilmekle birlikte, bizim çalışmamıza benzer şekilde üst kadranı daha duyarlı bulan çalışmalar da bulunmaktadır.^{128,129}

Çalışmamızda; ortalama GHİPT kalınlığı kontrol grubunda $89,1\pm 6,3$ μm iken, glokom şüpheli, erken PAAG ve orta/ileri PAAG grubunda giderek azaldığı (sırasıyla, $84,2\pm 4,2$, $80,8\pm 6,6$ ve $70,9\pm 1,3$ μm) görüldü. Bu fark glokom şüpheli grupta %5'lik kayba denk gelirken, erken PAAG'da %10, orta/ileri PAAG'da ise %20'ye ulaşmaktaydı. Ortalama RSLT kalınlığı ise kontrol grubunda $105,5\pm 8,1$ μm iken, glokom şüphelide $97,3\pm 9,8$ μm , erken PAAG'da $92,7\pm 13,1$ μm ve orta/ileri PAAG'da $71,7\pm 13,7$ μm idi. Bu da sırasıyla %7, %12 ve %32'lik kayba denk gelmekteydi. Takayama ve ark.¹³⁰ nın çalışmasında da, benzer şekilde orta/ileri PAAG grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında GHİPT için %20, RSLT için %30 kayıp bulunmaktadır. Jeoung ve ark.⁹⁷ ise bu oranı GHİPT için %23, RSLT için ise %28 olarak bulmuşlardır. Bu durum erken dönemde RSLT'deki incelmeyi daha hızlı olduğunu ve ileri evre glokomlularda periferdeki RGH'lara oranla makulada daha fazla RGH kaldığını göstermektedir. İleri evre glokomlu hastalarda santral görmeyi koruması da bu sonucu desteklemektedir.

OSB parametrelerine bakıldığında da, glokom şüpheli, erken PAAG ve orta/ileri PAAG gruplarına ait rim alanı, ortalama c/d, vertikal c/d ve çukurluk volümü parametrelerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü ($p<0,05$). Rim alanı kontrol grubunda $1,59\pm 0,25$ mm^2 iken; glokom şüpheli, erken PAAG ve orta/ileri PAAG gruplarında sırası ile $1,39\pm 0,19$ mm^2 , $1,28\pm 0,28$ mm^2 ve $0,94\pm 0,37$ mm^2 idi. Rim alanındaki inceme glokom şüpheli grupta %13, erken PAAG'da %20 ve orta/ileri PAAG'da %40 idi. Bu incelmeyi GHİPT ve RSLT'deki azalmaya oranla daha fazla olduğu görüldü. Bu durum, retinada bulunan gliyal ve vasküler dokuların, RGH aksonlarından oluşan nöral rime oranla glokomatöz harabiyeti daha fazla maskeleyişine bağlandı. Yapılan bir çalışmada ışık hissi negatif düzeyinde görme keskinliği olan hastalarda, normal göze oranla yalnızca %43'lük RSLT kaybı olduğu gösterilmiş ve bu durum gliyal dokunun nöral dokuya kıyasla glokomatöz harabiyete daha dirençli olmasına bağlanmıştır.¹³¹

Çalışmamızda OSB parametreleri, grupları ayırmada en az GHİPT ve RSLT kadar başarılı bulunurken ($p<0,001$), disk alanı parametresinin bu ayrımı yapamadığı görüldü ($p=0,263$). Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur.¹³²⁻¹³⁴ Yoon ve arkadaşlarının¹³⁵ glokomlu olgularla kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada, disk alanı hariç ($p=0,328$) tüm OSB parametrelerinin başarılı olduğunu bildirmişlerdir ($p<0,001$).

Aynı çalışmada glokomlu gözler küçük disk ($\leq 1,9$ mm), orta boyutlu disk ($>1,9, \leq 2,4$ mm) ve büyük disk ($>2,4$ mm) olarak üç gruba ayrılmış, bu gruplar arasında GHİPT ve RSLT'nin tanı koydurucu değerlerinin (AUC) değişip değişmediğine bakılmıştır. Sonuç olarak hiçbir GHİPT ve RSLT parametresinin optik disk çapından etkilenmediği görülmüştür. Bu çalışmayla, disk çapının/alanının glokomlu gözleri ayırmada bir parametre olmamasının yanında GHİPT ve RSLT değerlerini etkilemediği de ortaya konmuştur.

Ganglion hücre - iç pleksiform tabaka kalınlık parametrelerinin tanı koymadaki başarısına bakıldığında, hastalığın şiddeti ile orantılı olarak glokom şüpheli gruptan orta/ileri PAAG grubuna gidildikçe AUC değerlerinin de arttığı saptandı. Glokom şüpheli grup için en başarılı parametre superonazal kadran kalınlığı (AUC=0.746) iken sonrasında gelen superior, ortalama ve superotemporal kadranların benzer AUC değerlerine (sırası ile 0.725, 0.725 ve 0.721) sahip olduğu görüldü. Erken PAAG grubu için inferonazal (AUC=0.808), superonazal (AUC=0,807) ve ortalama GHİPT kalınlığı (AUC=0,804) ön plana çıkarken, tüm parametrelerin başarısı birbirine yakındı. Orta/ileri PAAG grubunda ise, tüm parametrelerin AUC değerleri beklendiği gibi oldukça yüksek olmakla birlikte en iyi iki parametre ortalama (AUC=0,992) ve inferioronazal kadran kalınlığı idi (AUC=0,980). Gruplar arasında en yüksek AUC değerine sahip kadranlar farklılık gösterse de; tüm gruplar için en istikrarlı parametre ortalama GHİPT kalınlığı idi.

Literatüre baktığımızda, GHİPT parametrelerinin glokom şüpheli/PPG'li olgulardaki başarısını gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{127,128,131,136} PPG'li olgularla yapılan iki çalışmada,^{127,131} en başarılı parametreler minimum ve inferotemporal kadran bulunurken; Begum ve arkadaşlarının¹²⁸ yaptıkları çalışmada en yüksek AUC değerlerinin superior (0,630), superotemporal (0,600) ve ortalama (0,590) olduğu, ancak istatistiksel olarak hiçbir parametrenin diğerine üstünlüğü olmadığı saptamıştır. Bizim çalışmamızda, farklı olarak en yüksek AUC değerine sahip kadran superonazaldır ve AUC değerleri genel olarak daha yüksektir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, literatürde en başarılı GHİPT parametresi olarak superonazal kadranın bulunduğu ilk çalışmadır. Erken PAAG grubunda ise, Nouri-Mahdavi ve ark.¹²⁵ glokom tanısı için en iyi GHİPT parametresi olarak minimum (AUC=0,962) ve inferotemporal kadranı (AUC=0,955) işaret etmektedirler. Benzer bulgular diğer çalışmalarda da bildirilmiştir.^{95,130} Bizim çalışmamızda, en yüksek AUC değeri inferonazal kadrana ait olmakla birlikte, superonazal kadran ve ortalama kalınlık değerleri birbirine çok yakındır. Diğer çalışmalardan farklı olarak, inferotemporal veya superotemporal kadranların değil, inferonazal veya superonazal kadranların daha yüksek AUC değerlerine sahip olması tam

olarak açıklanamamakla birlikte, seçilen hasta popülasyonu ile ilgisi olabileceği düşünülmektedir.

RSLT parametrelerine baktığımızda, GHİPT ile benzer şekilde hastalığın şiddetinin artmasıyla AUC değerlerinin de arttığı görüldü. Grupların tümünde, en yüksek AUC değerleri ortalama ve superior kadranlara aitti. Glokom şüpheli grupta, GHİPT'ye benzer şekilde superior kadranın en yüksek AUC değerine (AUC=0,810) sahip olduğu görüldü. Saat kadranlarına baktığımızda ise, en yüksek AUC değerine sahip parametrelerin, ana kadranla (superior) uyumlu olacak şekilde glokom şüpheli ve erken PAAG'da saat 11, 12, 1, 2 sektörleri olduğu; orta/ileri PAAG grubunda ise bu tabloya inferior sektörlerin de (saat 5, 6, 7) dahil olduğu görüldü. Üç grubu birlikte değerlendirdiğimizde, ortalama ve dört ana kadran AUC değerlerinin, saat kadranı değerlerinden daha başarılı olduğu dikkat çekmekteydi.

RSLT'nin glokom tanısındaki başarısını değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{96,97,125,128,129,137,138} Bu çalışmaların bir çoğunda, en başarılı parametreler inferior kadran, ortalama ve saat 6 - 7 kadranları olarak bulunmuştur.^{96,97,125} Mwanza ve ark.⁹⁶ erken glokomlu olgularda en iyi ayırt edici parametreler olarak saat 7 sektörü (AUC=0,917), inferior kadran (AUC=0,895) ve ortalama RSLT kalınlığını (AUC=0,893) bildirirken, Jeoung ve ark.⁹⁷ erken glokomlu olgularda ortalama, inferior kadran ve saat 6 sektörünü (sırasıyla AUC=0,897, 0,890 ve 0,849) bildirmişlerdir. Orta/ileri glokomlu olgularda da sıralama aynı şekilde daha yüksek AUC değerleri ile gerçekleşmiştir.⁹⁷ Bununla birlikte, bizim çalışmamızda olduğu gibi en başarılı RSLT parametrelerinin superior ve ortalama olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Solmaz ve ark.¹³⁷ erken PAAG-OHT ayırımında, superior ve superonazal kadranların en başarılı parametreler olduğunu bildirmişlerdir. Leite ve ark.¹²⁸ üç spektral domain OKT cihazını karşılaştırdıkları çalışmada, en başarılı AUC parametreleri olarak Spectralis cihazında superior kadranı (AUC=0,880), Cirrus ve RTVue cihazlarında ise ortalama RSLT kalınlığını (sırasıyla, AUC=0,880 ve 0,870) bulmuşlardır. Nouri-Mahdavi ve ark.¹²⁹ yaptığı çalışmada, hem glokom şüpheli grupta, hem de erken glokom grubunda en yüksek AUC değerinin superior kadrana (sırasıyla 0,840 ve 0,898) ait olduğu görülmektedir. Mansoori ve ark.¹³⁸ nın sonuçları da benzer şekildedir. Inferior ve superior kadranların ayırt ediciliğinin yüksek olması, glokomatöz hasarın ilk önce inferiordan veya superiordan başlamasına bağlıdır.¹²² Ayrıca, sinir lifi demetlerinin OSB'ye bu bölgelerden giriş yapması nedeniyle glokomatöz hasarın daha iyi görüntülenebildiği bildirilmektedir.¹³⁹

OSB parametrelerinin (disk alanı dışında) tanı koymadaki başarısına baktığımızda, GHİPT ve RSLT ile benzer düzeyde olduğu görülmüştür. Glokom şüpheli, erken PAAG ve orta/ileri PAAG grubunda en başarılı OSB parametreleri ortalama c/d (sırasıyla AUC=0,746, 0,800 ve 0,883) vertikal c/d (sırasıyla AUC=0,734, 0,793 ve 0,913) ve rim alanı (sırasıyla AUC=0,736, 0,784 ve 0,909) olarak bulundu. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla da uyumluluk göstermektedir. Leung ve ark.¹⁴⁰ Stratus OKT kullanarak yaptığı çalışmada en yüksek AUC değerlerini vertikal rim kalınlığı (0,968), vertikal c/d oranı (0,962) ve ortalama c/d oranında (0,960) bulmuştur. Medeiros ve ark.¹⁴¹ ise AUC değerlerini rim alanı, ortalama c/d ve vertikal c/d için aynı değerde (0,880) bildirmişlerdir. Begum ve ark.¹²⁸ da Cirrus HD-OKT ile yaptıkları çalışmada perimetrik grupta en başarılı parametreleri vertikal c/d (AUC=0,970), rim alanı (AUC=0,950) ve ortalama c/d (AUC=0,930) olarak bulmuştur. Bununla birlikte tek bir parametreyi ön plana çıkartan çalışmalar da mevcuttur. Kim ve ark.¹²⁶ PPG'li grupta (0,767), Jeoung ve ark.⁹⁷ ise erken glokom (0,855) ve orta/ileri glokomda (0,943) rim alanını en başarılı OSB parametresi olarak bulurken, Mwanza ve ark.¹²² ise vertikal c/d oranını (AUC=0,962) en başarılı parametre olarak bildirmişlerdir.

Genel olarak baktığımızda, glokom şüpheli grupta superior RSLT daha yüksek AUC değerine sahip olmakla birlikte; GHİPT, RSLT ve OSB parametrelerinin glokom şüpheli, erken PAAG ve orta/ileri PAAG tanısında birbirleriyle kıyaslanabilir düzeyde başarılı olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan çalışmalarda da, bizim çalışmamızla benzer şekilde bu üç yöntemin glokom tanısında benzer başarıya sahip olduğu ifade edilmektedir.^{97,122,142,143}

6. SONUÇ

Glokom şüpheli, erken PAAG ve orta/ileri PAAG'da, hastalığın şiddetine bağlı olarak GHİPT ve RSLT'de incelme, OSB'de de uyumlu glokomatöz değişiklikler olmaktadır.

Glokom şüpheli grubu kontrol grubundan ayırmada inferior kadran dışındaki tüm GHİPT parametreleri, disk alanı dışındaki tüm OSB parametreleri ve superior, ortalama, 12 ve 1 kadranı RSLT parametreleri başarılı iken; glokom şüpheli grubu erken PAAG grubundan ayırmada ise hiçbir parametre başarılı bulunmamıştır.

GHİPT (ortalama), RSLT (ortalama) ve OSB (rim alanı) parametrelerinin glokomatöz hasara bağlı uğradıkları değişikliğe bakıldığında, oransal olarak en az değişiklik GHİPT'de görülürken en fazla değişikliğin OSB parametresinde olmaktadır.

GHİPT, RSLT ve OSB parametreleri tanı koymada benzer düzeyde etkilidir, ancak superior RSLT parametresinin glokom şüpheli grupta diğerlerinden daha başarılı olduğu görülmektedir. En başarılı GHİPT parametrelerinin glokom şüpheli grupta superonazal, superior ve ortalama olduğu, erken PAAG grubunda AUC değerlerinin birbirlerine yaklaştığı, orta/ileri PAAG grubunda ise ortalama ve inferonazalin daha başarılı olduğu dikkat çekmektedir. RSLT parametrelerinden superior ve ortalamanın, OSB parametrelerinden ise ortalama c/d, vertikal c/d ve rim alanının üç grupta da en başarılı parametreler olduğu görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51
- 2- Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN. Retinal ganglion cell count estimates associated with early development of visual field defects in glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:736-744
- 3- Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996;80:389-393
- 4- Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991;266:369-374
- 5- Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma. Beaver Eye Dam Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-1504
- 6- Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL. The prevalence of glaucoma in Melbourne Visual Impairment project. *Ophthalmology* 1998;105:733-739
- 7- Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:532-538
- 8- Quigley HA, West SK, Rodriguez J. The prevalence of glaucoma in population based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch ophthalmol* 2001;119:1819-1826
- 9- Watson AB. A formula for human retinal ganglion cell receptive field density as a function of visual field location. *Journal of Vision* 2014;14:1-17
- 10- Cioffi GA. (2014-2015). *Basic and Clinical Science Course , Glaucoma*. New York: American Academy of Ophthalmology
- 11- Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc, cup and neuroretinal rim size configuration and correlation in normal eyes. *IOVS* 1988;29:1151-1158
- 12- Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, et al. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol* 1990;108:51-57.
- 13- Minckler DS, Mclean IW, Tso MOM. Distribution of axonal and glial elements in the rhesus optic nerve head studied by electron microscopy. *Am J Ophthalmol* 1976;82:179-187
- 14- Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, et al. Microvasculature of the human optic nerve. *Am J ophthalmol* 1995;120:92-102
- 15- Lieberman MF, Maumenee MF, Green WR. Histologic studies of the vasculature of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1976;82:405-423
- 16- Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:595-624
- 17- Varma R, Hilton SC, Tielsch JM, et al. Neural rim area declines with increased intraocular pressure in urban Americans. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1001-1005

- 18- Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982;100:807-814
- 19- Jonas JB, Nguyen NX, Naumann GO. The retinal nerve fiber layer in normal eyes. *Ophthalmology* 1989;96:627-632
- 20- Allingham RR. (2011). *Shields Textbook of Glaucoma*, sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- 21- Tezel G, Kolker AE, Kass MA. Peripapillary chorioretinal atrophy in patients with ocular hypertension I. an evaluation as a predictive factor for the development of glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1503-1508
- 22- Armaly MF. Genetic determination of cup/disc ratio of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1967;78:35-43
- 23- Ong LS, Mitchell P, Healey PR, et al. Asymmetry in optic disc parameters: The Blue Mountain study. *IOVS* 1999;40:849-857
- 24- Kirsch RE, Anderson DR. Clinical recognition of glaucomatous cupping. *Am J Ophthalmol* 1973;75:442-454
- 25- Jonas JB, Fernandez MC, Stürmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993;100:63-68
- 26- Spaeth GL, Hitchings RA, Sivalingam E. The optic disc in glaucoma: pathogenetic correlation of five patterns cupping chronic open-angle glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81:217-223
- 27- Hitchings RA, Spaeth GL. The optic disc in glaucoma. I: Classification. *Br J Ophthalmol* 1976;60:778-785
- 28- Hendricks KH, van den Enden A, Rasker MT, et al. Cumulative incidence of patients with disc hemorrhages in glaucoma and the effect of therapy. *Ophthalmology* 1994;101:1165-1172
- 29- Bengtsson B. Optic disc hemorrhages preceding manifest glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 1990;68:450-454
- 30- Hitchings RA, Spaeth GL. Chronic retinal vein occlusion in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1976;60:694-698
- 31- Osher RH, Herschler J. The significance of barring of the circumlinear vessel: a prospective study. *Arch Ophthalmol* 1981;99:817-818
- 32- Jonas JB, Schiro D. Localised wedge shaped defects of the retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78:285-290
- 33- Airaksinen PJ, Drance SM, Douglas GR, et al. Diffuse and localized nerve fiber loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1984;98:566-571
- 34- Sommer A, Quigley HA, Robin AI, et al. Evaluation of nerve fiber layer assesment. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1766-1771

- 35- Tuulonen A, Airaksinen PJ. Initial glaucomatous optic disc and retinal nerve fiber layer abnormalities and their progression. *Am J Ophthalmol* 1991;111:485-490
- 36- Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, et al. Beta-zone parapapillary atrophy and the velocity of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2010;117:909-915
- 37- Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GOH. Glaucomatous parapapillary atrophy: occurrence and correlation. *Arch Ophthalmol* 1992;110:214-222
- 38- Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Survey Ophthalmology* 2007;52(Suppl 2):162-173
- 39- Anderson DR, Drance SM, Schulzer M, et al. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136:820-829
- 40- Niesel P, Flammer J. Correlations between intraocular pressure, visual field and visual acuity, based on 11 years of observations of treated chronic glaucomas. *Int Ophthalmol* 1980;3:31-35
- 41- Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359-393
- 42- Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:73-78
- 43- Gherghel D, Orgul S, Dubler B, et al. Is vascular regulation in the central retinal artery altered in persons with vasospasm? *Arch Ophthalmol* 1999;117:1359-1362
- 44- Flammer J, Pache M, Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:319-349
- 45- Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226:224-226
- 46- Gasser P, Meienberg O. Finger microcirculation in classical migraine. A video-microscopic study of nailfold capillaries. *Eur Neurol* 1991;31:168-171
- 47- Kaiser HJ, Flammer J, Messerli J, et al. Vasospasm-a risk factor for nonarteric anterior ischaemic optic neuropathy? *Neuro Ophthalmol* 1996;16:5-10
- 48- Orgul S, Flammer J, Gasser P, et al. Female preponderance in normal tension glaucoma. *Ann Ophthalmol* 1996;27:355-359
- 49- Andrews RM, Griffiths PG, Johnson MA, et al. Histochemical localisation of mitochondrial enzyme activity in human optic nerve and retina. *Br J Ophthalmol* 1999;83:231-235
- 50- Agapova OA, Ricard CS, Salvador-Silva M, et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human optic nerve head astrocytes. *Glia* 2001;33:205-216
- 51- Manabe S, Gu Z, Lipton SA. Activation of matrix metalloproteinase-9 via neuronal nitric oxide synthase contributes to NMDA-induced retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4747-4753

- 52- Kirwan RP, Crean JK, Fenerty CH, et al. Effect of cyclical mechanical stretch and exogenous transforming growth factor-beta1 on matrix metalloproteinase-2 activity in lamina cribrosa cells from the human optic nerve head. *J Glaucoma* 2004;13:327-334
- 53- Grieshaber MC, Terhorst T, Flammer J. The pathogenesis of optic disc splinter haemorrhages: a new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:62-68
- 54- Liu B, Chen H, Johns TG, et al. Epidermal growth factor receptor activation: an upstream signal for transition of quiescent astrocytes into reactive astrocytes after neural injury. *J Neurosci* 2006;26:7532-7540
- 55- Taniguchi T, Shimazawa M, Sasaoka M, et al. Endothelin-1 impairs retrograde axonal transport and leads to axonal injury in rat optic nerve. *Curr Neurovasc Res* 2006;3:81-88
- 56- Robert W Nickells. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma. *Survey Ophthalmol* 1999;43(Suppl 1):S151-S161
- 57- Rader J, Feuer WJ, Anderson DR. Peripapillary vasoconstriction in the glaucomas and the anterior ischemic optic neuropathies. *Am J Ophthalmol* 1994;117:72-80
- 58- Sugiyama K, Tomita G, Kitazawa Y, et al. The associations of optic disc hemorrhage with retinal nerve fiber layer defect and peripapillary atrophy in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104:1926-1933
- 59- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD . The Ocular Hypertensive Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-720
- 60- Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000;9:134-142
- 61- Liu JH, Dacus AC. Endogenous hormonal changes and circadian elevation of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:496-500
- 62- Li Y, Hi Y. Histochemical and electron microscopic studies of the trabecular meshwork in primary open-angle glaucoma. *Eye Sci* 1985;1:17
- 63- Tripathi RC, Tripathi BJ. Contractile protein alteration in trabecular endothelium in primary open angle glaucoma. *Exp Eye Res* 1980;31:721-724
- 64- Browling B. (2015). *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, 8 edition. Sydney: Elsevier
- 65- Prum BE, Lim MC, Mansberger SI, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect Preferred Practice Pattern[®] Guidelines. *Ophthalmology* 2016;123:112-151
- 66- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-713
- 67- Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, et al. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1137-1141
- 68- Copt RP, Thomas R, Mermoud A. Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:14-16

- 69- Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, et al. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108:1779-1788
- 70- Sample PA. Short-wavelength automated perimetry: its role in the clinic and for understanding ganglion cell function. *Prog retin eye res* 2000;19:369-383
- 71- Sample PA, Bosworth CF, Blumenthal EZ, et al. Visual function-specific perimetry for indirect comparison of different ganglion cell populations in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1783-1790
- 72- Canadian Ophthalmological Society Glaucoma Clinical Practice Guideline Expert Committee; Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. *Can J Ophthalmol* 2009;44(suppl1):7-93
- 73- Anderson DR, Patella VM. *Automated Static Perimetry*. St Louise: Mosby; 1999
- 74- Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, et al. Automated perimetry: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:2362-2374
- 75- Mills RP, Barnebey HS, Migliazzo CV, et al. Does saving time using FASTPAC or suprathreshold testing reduce quality of visual fields? *Ophthalmology* 1994;101:1596-1603
- 76- Maeda H, Nakaura M, Negi A. New perimetric threshold test algorithm with dynamic strategy and tendency oriented perimetry (TOP) in glaucomatous eyes. *Eye* 2000;14:747-751
- 77- Anderson AJ. Spatial resolution of the tendency-oriented perimetry algorithm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1962-1968
- 78- Wild JM. Short wavelength automated perimetry. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:546-559
- 79- Girkin CA, Emdadi A, Sample PA, et al. Short-wavelength automated perimetry and standard perimetry in the detection of progressive optic disc cupping. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1231-1236
- 80- Sample PA, Taylor JD, Martinez GA, et al. Short-wavelength color visual fields in glaucoma suspects at risk. *Am J Ophthalmol* 1993;115:225-233
- 81- Rosli Y, Maddess T, Dawel A, et al. Multifocal frequency-doubling pattern visual evoked responses to dichoptic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2100-2108
- 82- Alward WL. Frequency doubling technology perimetry for the detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2000;129:376-378
- 83- Maddes T. Perspectives on the use of frequency doubling and short wavelength perimetry for the diagnosis of glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2000;28:245-247
- 84- Harwerth RS, Carter-Dawson L, Shen F, et al. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2242-2250
- 85- Martinez GA, Sample PA, Weinreb RN. Comparison of high-pass resolution perimetry and standard automated perimetry in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:195-201

- 86- Martin L, Wanger P, Vancea L, et al. Concordance of high-pass resolution perimetry and frequency-doubling technology perimetry results in glaucoma: no support for selective ganglion cell damage. *J Glaucoma* 2003;12:40-44
- 87- Johnson CA, Keltner JL, Cello KE, et al. Baseline visual field characteristics in the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology* 2002;109:432-437
- 88- Mendivil A. Influence of a dilated pupil on the visual field in glaucoma. *J Glaucoma* 1997;6:217-220
- 89- Harrington DO. The bjerrum scotoma. *Am J Ophthalmol* 1965;59:646-656
- 90- Mills RP, Budenz DL, Lee PP, et al. Categorizing the stage of glaucoma from pre-diagnosis to end-stage disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 24-30
- 91- Brusini P, Filacorda S. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS 2) for classifying functional damage in glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15:40-6
- 92- Hodapp E, Parrish RKI, Anderson DR. *Clinical decisions in glaucoma*. St Louis; The CV Mosby Co, 1993
- 93- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181
- 94- Kiernan DF, Mieler WF and Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol* 2010;149:18-31
- 95- Mwanza JC, Budenz DL, Godfrey DG, et al. Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2014;121:849-854
- 96- Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, et al. Ability of Cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2011;118:241-248
- 97- Jeoung JK, Choi YJ, Park KH, et al. Macular ganglion cell imaging study: glaucoma diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4422-4429
- 98- Leite MT, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Effect of disease severity on the performance of Cirrus spectral-domain OCT for glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Aug;51(8):4104-9.
- 99- Morgan JE. Retinal ganglion cell shrinkage in glaucoma. *J Glaucoma* 2002;11:365-370
- 100- Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol* 1990;300:5-25
- 101- Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by fourier domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116:2305-2314
- 102- Tham YC, Cheung CY, Koh VT, et al. Relationship between ganglion cell-inner plexiform layer and optic disc/retinal nerve fibre layer parameters in non-glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1592-1597

- 103- Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8323-8329
- 104- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-267
- 105- Repka MX, Quigley HA. The effect of age on normal human optic nerve fiber number and diameter. *Ophthalmology* 1989;96:26-32
- 106- Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME. Number of ganglion cells in glaucoma compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:741-748
- 107- Alamouti B, Funk J. Retinal thickness decrease with age: an OCT study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:899-901
- 108- Rao HL, Kumar AU, Babu JG, et al. Predictors of normal optic nerve head, retinal nerve fiber layer, and macular parameters measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1103-1110
- 109- Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Profile and predictors of normal ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured with frequency-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7872-7879
- 110- Khachatryan N, Medeiros FA, Sharpsten L, et al. The African Descent and Glaucoma Evaluation Study (ADAGES): Predictors of visual field damage in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol* 2015;159:777-787
- 111- Grover S, Murthy RK, Brar VS, et al. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis). *Am J Ophthalmol* 2009;148:266-271
- 112- Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology* 1995;102:1810-1812
- 113- Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, et al. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1137-1141
- 114- Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-720
- 115- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 2014;311:1901-1911
- 116- Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-1095
- 117- Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol* 2001;119:89-95
- 118- Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber

- layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114:1046-1052
- 119- Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Comparison of the GDx VCC Scanning Laser Polarimeter, HRT II Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope, and Stratus OCT Optical Coherence Tomography for the Detection of Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:827-837
 - 120- Budenz DL, Chang RT, Huang X, et al. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2440-2443
 - 121- Francoz M, Fenolland JR, Giraud JM, et al. Reproducibility of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness measurement with cirrus HD-OCT in normal, hypertensive and glaucomatous eyes. *Br J Ophthalmol* 2014;98:322-328
 - 122- Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology* 2012;119:1151-1158
 - 123- Takagi ST, Kita Y, Yagi F, et al. Macular retinal ganglion cell complex damage in the apparently normal visual field of glaucomatous eyes with hemifield defects. *J Glaucoma* 2012;21:318-325
 - 124- Seong M, Sung KR, Choi EH, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:1446-1452
 - 125- Nouri-Mahdavi K, Nowroozizadeh S, Nassiri N, et al. Macular ganglion cell/inner plexiform layer measurement by spectral domain optical coherence tomography for detection of early glaucoma and comparison to retinal nerve fiber layer measurement. *Am J Ophthalmol* 2013;156:1297
 - 126- Kim MJ, Jeoung JW, Park KH, et al. Topographic profiles of retinal nerve fiber layer defects affect the diagnostic performance of macular scans in preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2079-2087
 - 127- Kotowski J, Folio LS, Wollstein G, et al. Glaucoma discrimination of segmented cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) macular scans. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1420-1425
 - 128- Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, Medeiros FA. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118:1334-1339
 - 129- Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2004;137:228-235
 - 130- Takayama K, Hangai M, Durbin M, et al. A novel method to detect local ganglion cell loss in early glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:6904-6913
 - 131- Radius RL, Anderson DR. The histology of the retinal nerve fiber layer bundles and bundle defects. *Arch Ophthalmol* 1979;97:948-951

- 132- Seol BR, Jeoung JW, Park KH. Glaucoma detection ability of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness in myopic preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:8306-8313
- 133- Begum VU, Addepalli UK, Yadav RK, et al. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness of high definition optical coherence tomography in perimetric and preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:4768-4775
- 134- Yuksel N, Altintas O, Ozkan B, et al. Discriminating ability of optical coherence tomography data in staging glaucomatous damage. *Can J Ophthalmol* 2009;44:297-302
- 135- Yoon MH, Park SJ, Kim CY, et al. Glaucoma diagnostic value of the total macular thickness and ganglion cell-inner plexiform layer thickness according to optic disc area. *Br J Ophthalmol* 2014;98:315-321
- 136- Sung MS, Yoon JH, Park SW. Diagnostic validity of macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness deviation map algorithm using Cirrus HD-OCT in preperimetric and early glaucoma. *J Glaucoma* 2014;23:144-151
- 137- Solmaz N, Yaya O, Onder F. Oküler hipertansiyon ve erken evre glokomda spektral-domain optik koherens tomografi Copernicus ile optik sinir başı ve retinal sinir lifi analizi. *Turk J Ophthalmol* 2014;44:35-41
- 138- Mansoori T, Viswanath K, Balakrishna N. Ability of spectral domain optical coherence tomography peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements to identify early glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2011;59:455-459
- 139- Uchida H, Brigatti L, Caprioli J. Detection of structural damage from glaucoma with confocal laser image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:2393-2401
- 140- Leung CK, Chan WM, Hui YL, et al. Analysis of retinal nerve fiber layer and optic nerve head in glaucoma with different reference plane offsets, using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:891-899
- 141- Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139:44-55
- 142- Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, et al. Diagnostic ability of retinal ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, and optic nerve head measurements by Fourier-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1039-1045
- 143- Fang Y, Pan YZ, Li M, et al. Diagnostic capability of Fourier-domain optical coherence tomography in early primary open angle glaucoma. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:2045-2050