



T.C.

S.B. ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE

ARAŞTIRMA HASTANESİ

1.GÖZ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK

**DİYABETİK VE NONDİYABETİK GLOKOMLU HASTALARDA KORNEA
BİYOMEKANİĞİ, OPTİK SİNİR BAŞI TOPOGRAFİSİ VE RETİNA SİNİR LİFİ
TABAKASI KALINLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Serkan AKKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2010

T.C.

S.B. ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE

ARAŞTIRMA HASTANESİ

1.GÖZ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK

**DİYABETİK VE NONDİYABETİK GLOKOMLU HASTALARDA KORNEA
BİYOMEKANİĞİ OPTİK SİNİR BAŞI TOPOGRAFİSİ VE RETİNA SİNİR LİFİ
TABAKASI KALINLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Serkan AKKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Faruk ÖZTÜRK

ANKARA

2010

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

ÜYE

Doç.Dr. Seyhan Sonar

ÖZKAN

ÜYE

Op. Dr. Handan ÖZAL

ÜYE

Doç. Dr. Tülay ŞİMŞEK

ONAY

Baştabip

İmza-Mühür

TEŞEKKÜR

Göz hekimi olma yolunda bir okul olarak gördüğüm Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki eğitim hayatımda emeği geçen başta klinik şefimiz Prof. Dr. Faruk ÖZTÜRK olmak üzere, şef yardımcıları Doç. Dr. Ufuk ELGİN ve Op. Dr. Handan ÖZAL' a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında çalışmaktan büyük bir zevk duyduğum ve çok şey öğrendiğim 1. Göz Kliniği uzmanlarına teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birçok anıyı paylaştığım, iyi niyetli ve özverili tüm asistan arkadaşlarıma, güler yüzlerini eksik etmeyen hemşire arkadaşlarıma ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak da beni bugünlere getiren aileme ve her zaman bana destek olan eşime teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Amaç: Primer açık açılı glokomlu (PAAG) olgularda diyabeti bulunan hasta grubu ve diyabetik olmayan kontrol grubu arasında kornea biyomekanik özelliklerinin, optik sinir başı (OSB) topografisinin ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) değişikliklerinin değerlendirilmesi, metabolik kontrol ve diyabet süresinin kornea biyomekanik özellikleri, OSB topografisi ve RSLT'ye etkisinin incelenmesi

Yöntem: 60'ı diyabetik, 41'i diyabetik olmayan 101 PAAG'li olgu çalışmaya alındı. Olgulara tam bir göz muayenesi sonrası, Oküler response analizörü (ORA) kullanılarak kornea histerezisi (KH) ve kornea rezistans faktör (KRF) ölçümleri yapıldı. Ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı (SKK) ölçüldü. Tüm hastaların OSB topografik parametreleri HRT III kullanılarak değerlendirildi. OSB etrafındaki ortalama RSLT kalınlığı ve dört kadrandaki RSLT kalınlığı, spectralis HRA + OCT kullanılarak ölçüldü. Diyabetik hastaların aynı gün içerisinde ölçülmüş olan glikozile Hb (HbA1c) düzeyleri değerlendirilmeye alındı.

Bulgular: Diyabetik grupta kontrol grubuna göre KRF anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,016$). Diyabetik grup ve kontrol grubu arasında SKK ve KH'de anlamlı fark tespit edilmedi (SKK için $p=0.37$ ve KH için $p=0.11$). Diyabetik grupta KH ve KRF ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (HbA1c düzeyleri açısından; KH için $r=0.126$, $p=0.338$ ve KRF için $r=0.110$, $p=0.403$, diyabet süresi açısından; KH için $r=-0.067$, $p=0.609$ ve KRF için $r=0.116$, $p=0.379$). Diyabetik grupta kontrol grubuna göre rim alanı (RA) ve rim volümü (RV) anlamlı düzeyde yüksek bulundu (RA için $p=0.037$ ve RV için $p=0.02$). Gruplar arasında diğer HRT parametreleri yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Diyabetik grupta RA ve RV ile diyabet süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (RA için $r=0.031$, $p=0.815$ ve RV için $r=0.034$, $p=0.797$). HbA1c

düzeyi ile HRT parametrelerinden disk alanı (DA), çukurluk alanı (CA), çukurluk hacmi (CV) ve çukurluk şekil ölçümü (CSM) arasında anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı (DA için $r=0.348$, $p=0.006$; CA için $r=0.354$, $p=0.006$; CV için $r=0.317$, $p=0.014$; CSM için $r=0.319$, $p=0.013$).

Çalışmamızda diyabetik ve diyabetik olmayan glokomlu hastalar arasında ortalama RSLT kalınlık ölçümleri ve dört kadrana ait RSLT kalınlık ölçümleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Diyabetik grupta dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Diyabetik grupta nazal kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyleri arasında anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı (nazal kadrana RSLT kalınlığı için $r=0.325$, $p=0.01$; ortalama RSLT kalınlığı için $r=0.292$, $p=0.024$).

Sonuç: PAAG'li olgularda diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre KRF anlamlı yüksek tespit edildi. PAAG'li olgularda diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre KRF ile sergilenmiş olarak korneal sertlik artışı ile ilişkili olabilen kornea biyomekanik değişiklikleri olabilir. Diyabetin süresi ve metabolik kontrolü kornea biyomekanik özelliklerini etkileyebilir.

PAAG'li diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı RSLT kalınlık değişimleri gözlenmedi. PAAG'li olgularda diyabet süresinin RSLT kalınlığı üzerinde etkisi bulunmadı. PAAG'li hastalarda diyabetin metabolik kontrolü ile RSLT kalınlığı arasında ilişki saptandı. PAAG'li hastalarda diyabetin metabolik kontrolüne rağmen RSLT kalınlığının inceleyebileceğinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Diyabetik PAAG'li hastalarda OSB topografik değişiklikleri olabileceği gözlemlendi. DM'nin PAAG'li hastalarda topografik değerlendirme sonucu optik disk hasarını belirgin olarak etkilemediği görüldü. Diyabet süresinin OSB topografisi üzerine

anamlı etkisi tespit edilmedi. PAAG'li diyabetik hastalarda diyabetin metabolik kontrolü ile OSB topografisi arasında ilişki olabileceği gözlendi. Diyabette metabolik kontrol bozukluğunun optik disk ukurluğunu olumsuz olarak etkileyebileceği görölmüştür.

Anahtar kelimeler: primer açık açılı glokom, diabetes mellitus, kornea biyomekaniği, optik sinir başı topografisi, retina sinir lifi tabakası kalınlığı



ABSTRACT

Purpose: Our aim was to evaluate the differences between diabetic primary open angle glaucoma (POAG) subjects and nondiabetic POAG subjects in terms of corneal biomechanical properties, optic nerve head (ONH) topography, retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and to investigate the effect of metabolic control and duration of diabetes on corneal biomechanical properties, ONH topography and RNFL.

Methods: After a complete ophthalmologic examination of 101 patients with primary open angle glaucoma, 60 diabetic patients and 41 nondiabetic control patients, using ocular response analyzer (ORA), corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) were measured. Central corneal thickness (CCT) was measured with ultrasonic pachymetry. ONH topographic parameters in all patients were evaluated using Heidelberg retina tomography (HRT) III. Average around ONH and the four quadrants RNFL thickness were measured using Spectralis HRA + OCT. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels of the diabetic patients measured on the same day were taken into evaluation.

Results: CRF values were significantly higher in the diabetic group compared to the control group ($P = 0.016$). CCT and CH were not significantly different between the diabetic and control group (CCT: $p = 0.37$ and CH: $p = 0.11$). The duration of diabetes and HbA1c levels were not significantly correlated to both CH and CRF in the diabetic group (For the assessment of HbA1c levels, the values of r and p were 0.126 and 0.338 respectively for CH and 0.110 and 0.403 respectively for CRF. For the assessment of the duration of diabetes, the values of r and p were -0.067 and 0.609 respectively for CH and 0.116 and 0.379 respectively for CRF).

Rim area (RA) and rim volume (RV) were significantly higher in the diabetic group than the control group ($p = 0.037$ for RA and RV, $p = 0.02$). In terms of other HRT parameters there were no statistically significant difference between the two groups ($p > 0.05$). In the diabetic group, there was no significant correlation between the duration of diabetes and rim area (RA) ($r = 0.031$, $p = 0.815$) and rim volume (RV) ($r = 0.034$, $P = 0.797$). A weak positive correlation was found between the HbA1C levels and HRT parameters of disc area (DA), cup area (CA), cup volume (CV) and cup shape measure (CSM) ($r = 0.348$, $p = 0.006$; $r = 0.354$, $p = 0.006$; $r = 0.317$, $p = 0.014$; $r = 0.319$, $p = 0.013$; respectively).

In our study no significant relationship was found in diabetic and nondiabetic glaucoma patients in terms of average RNFL thickness and four quadrants RNFL thickness ($p > 0.05$). There was no significant correlation between the duration of diabetes and average RNFL thickness and RNFL thicknesses of the four quadrants. In the diabetic group a weak positive correlation was found between the HbA1c levels and nasal quadrant RNFL thickness and average RNFL thickness measurements ($r = 0.325$, $p = 0.011$ and $r = 0.292$, $p = 0.024$; respectively).

Conclusion: In the POAG cases CRF was significantly higher in the diabetic patients compared to nondiabetic patients. In primary open-angle glaucoma patients with diabetes corneal rigidity, exhibited by CRF, may be increased and duration of diabetes and metabolic control probably doesn't effect corneal biomechanical properties.

No significant differences were found in RNFL thickness in POAG patients with and without diabetes. In POAG patients duration of diabetes did not effect RNFL thickness. In POAG patients a relation is found between the metabolic control of

diabetes and RNFL thickness, it must be taken into consideration that in POAG patients RNFL thickness may decrease despite good metabolic control of diabetes.

ONH topographic changes may be seen in POAG patients with diabetes. It was seen that diabetes has no significant effect on optic nerve head damage in POAG patients. Duration of diabetes was not effective on ONH topography. In diabetic POAG patients, it was seen that there was a correlation between the metabolic control of diabetes and ONH topography. In diabetes poor metabolic control may affect optic disc cupping negatively.

Key words: primary open angle glaucoma, diabetes mellitus, corneal biomechanics, optic nerve head topography, retinal nerve fiber layer thickness

İÇİNDEKİLER

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
TABLolar.....	xiii
ŞEKİLLER.....	xiv
RESİMLER.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Primer Açık Açılı Glokom.....	4
2.1.1 Primer Açık Açılı Glokom Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2 Primer Açık Açılı Glokom Risk Faktörleri.....	5
2.2 Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifi Tabakası.....	6
2.2.1 Normal Optik Disk ve Retina Sinir Lifi Tabakası.....	7
2.2.2 Glokomatöz Optik Disk ve Retina Sinir Lifi Tabakası	
Değişiklikleri.....	10
2.3. Glokomda Görme Alanı Defekt Tipleri.....	13
2.4. Glokomatöz Hasarın Patogenezi.....	15
2.5. Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskop.....	18
2.6. Optik Koherens Tomografi	25
2.7. Kornea Biyomekaniği.....	30
2.7.1. Kornea Yapısı.....	31

2.7.2. Kornea Materyal Özellikleri.....	32
2.7.3. Santral Kornea Kalınlığı ve Kornea Biyomekaniğinin Göz İçi Basıncı Ölçümü Üzerinde Etkisi.....	35
2.7.4. Santral Kornea Kalınlığı ve Kornea Biyomekaniğinin Glokom Gelişimi ve Progresyonunda Rolü.....	36
2.8. Oküler Response Analizörü.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR.....	73

KISALTMALAR

AGEs	:	İleri Glikozilasyon Son Ürünleri
AU	:	Aksiyel Uzunluk
CA	:	Çukurluk Alanı (Cup Area)
CDAR	:	Çukurluk/Disk Oranı (Cup/Disc Area Ratio)
CSM	:	Çukurluk Şekil Ölçümü (Cup Shape Measure)
CV	:	Çukurluk Hacmi (Cup Volume)
DA	:	Disk Alanı (Disc Area)
DM	:	Diabetes Mellitus
GAT	:	Goldmann Aplanasyon Tonometresi
GİB	:	Göz İçi Basıncı
GİBg	:	Goldmann İle Uyumlu GİB
GİBkk	:	Kornea Düzeltmeli GİB
HRT	:	Heidelberg Retinal Tomografi
HVC	:	Yükseklik Değişim Şekli (Height Variation Contour)
K	:	Kornea Eğrilik Yarıçapı
KH	:	Korneal Histerezis
KKF	:	Kornea Sabit Faktörü
KRF	:	Korneal Rezistans Faktör
LCDR	:	Lineer Çukurluk/Disk Oranı (Linear Cup/Disc Ratio)
MCD	:	Ortalama Çukurluk Derinliği (Mean Cup Depth)
MD	:	Ortalama Sapma
MRA	:	Moorfields Regresyon Analizi
MRNFLT	:	Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı (Mean RNFL Thicknes)

MxCD	:	Maksimum Çukurluk Derinliği (Maximum Cup Depth)
nm	:	Nanometre
NO	:	Nitrik Oksit
NOS	:	NO Sentetaz
OCT	:	Optik Koherens Tomografi
ORA	:	Oküler Response Analizörü
OSB	:	Optik Sinir Başı
PAAG	:	Primer Açık Açılı Glokom
PSS	:	Patern Standart Sapma
RA	:	Nöroretinal Halka Alanı (Rim Area)
RGH	:	Retina Ganglion Hücresi
RNFLCSA	:	Retina Sinir Lifi Tabakası Çapraz Kesit Alanı (RNFL Cross Sectional Area)
RSLT	:	Retina Sinir Lifi Tabakası
RV	:	Nöroretinal Halka Hacmi (Rim Volume)
SKK	:	Santral Kornea Kalınlığı

TABLÖLAR

Tablo 1: Diyabetik ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri	45
Tablo 2: Diyabetik ve kontrol gruplarının SE, AU, K, SKK, GİB, MD, PSS değerleri karşılaştırılması	46
Tablo 3: Diyabetik ve kontrol gruplarının KH ve KRF değerleri karşılaştırılması	47
Tablo 4: Diyabetik olguların KH ve KRF ölçümleri ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyi korelasyonu.....	49
Tablo 5: Diyabetik ve kontrol gruplarının HRT parametrelerinin karşılaştırılması	51
Tablo 6: Diyabetik grupta HRT parametreleri ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi	52
Tablo 7: Diyabetik grup ve kontrol grubunda RSLT kalınlığının karşılaştırılması	54
Tablo 8: Diyabetik grupta diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri ile RSLT kalınlıkları korelasyonu.....	55

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kornea yapısının stabilitesini belirleyen faktörler arasındaki etkileşim	31
Şekil 2: Elastik ve viskoelastik materyal için stres-deformasyon eğrisi	34
Şekil 3: ORA cihazı işlem sinyalleri	39
Şekil 4: Diyabetik grup ve kontrol grubunda KRF için ortalama standart sapma grafiği	48
Şekil 5: KRF ile HbA1c korelasyonu	49
Şekil 6: KH ile HbA1c korelasyonu	50
Şekil 7: Diyabetik grup ve kontrol grubunda RSLT kalınlık değerleri	54

RESİMLER

Resim 1: ORA cihazında ölçüm anının şematik görünümü38



1.GİRİŞ

Glokom, retina sinir lifi tabakası (RSLT) hasarı ile optik sinir başında (OSB) çukurlaşma yapan, kendine özgü görme alanı kaybına neden olan ilerleyici, kronik optik nöropatidir.^{1,2}

Yüksek göz içi basıncı (GİB), glokom gelişiminde ve ilerlemesinde en önemli risk faktörüdür.³ Santral kornea kalınlığı (SKK)⁴⁻⁷ ve kornea biyomekanik özellikleri⁷ GİB'in doğru ölçülmesinde etkilidir. Diabetes mellitus (DM) dokuların insüline direnci veya insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır. Diyabetin kornea üzerinde morfolojik, metabolik, fizyolojik ve klinik yönden önemli etkileri olabilmektedir.⁸ Diyabetik hastaların kornealarında epitel, stroma ve endotel tabakalarında kronik anormal glikoz metabolizması tarafından indüklenen kornea değişiklikleri bildirilmiştir.⁹⁻¹³ Glikoz, ayrıca ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGEs) yardımı ile kollajen çapraz bağlama (crosslinking) ajanı olarak davranabilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Hiperglisemik durumlarda proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu (Maillard reaksiyonu), AGEs oluşumu ile sonuçlanmaktadır. AGEs'in kollajen proteinlerinde birikmesi ise kovalent çapraz bağlantı bağlarının oluşumuna yol açmaktadır.¹⁴⁻¹⁶ Diyabetik hastaların kornealarında kollajen çapraz bağ artışı kornea yapısının sertleşmesine neden olarak kornea kalınlığının artışına ve korneada biyomekanik değişikliklere yol açabilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Korneanın kalınlığının artması ve sertleşmesinin ise GİB'in olduğundan daha yüksek ölçülmesine neden olabildiği bildirilmiştir.^{4-7,16}

Son yıllarda in vivo kornea biyomekanik özelliklerinin ölçümünün mümkün olabilmesi bize primer açık açılı glokomlu (PAAG) olgularda diyabetin kornea biyomekaniği üzerindeki etkisini test etme fırsatını sunmaktadır.

Oküler response analizörü (ORA), uygulanan güç ve yer değişimi ilişkisini kullanarak korneanın biyomekanik özelliklerini değerlendirebilen ve bu özelliklere göre ayarlanmış GİB ölçümü sağlayan yeni bir cihazdır. ORA ile, Goldmann ile uyumlu GİB (GİBg), kornea düzeltmeli GİB (GİBkk), kornea rezistans faktörü (KRF) ve kornea histerezisi (KH) olmak üzere başlıca dört değişken ölçülebilmektedir. KRF, korneanın elastik özelliklerini daha iyi yansıtırken, KH korneanın visköz özelliklerinin iyi bir göstergesidir.¹⁷

Diyabetin kornea biyomekaniği üzerine etkisini inceleyen çalışmalar az sayıda olmakla birlikte bu etkiyi PAAG'li olgularda değerlendiren çalışmalar daha da azdır. Bilgilerimize göre PAAG'li olgularda diyabet süresinin ve metabolik kontrolünün kornea biyomekanik özellikleri ile ilişkisini bildiren bir çalışma bulunmamaktadır.

DM, vasküler, glial, mikrogial hücreler ve nöronları içeren çeşitli retina hücre tiplerini etkilemektedir.¹⁸ Klinik olarak diyabetik retinal vaskülopatinin başlangıcından önce nöroglial elemanların tutulumu bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.¹⁹⁻²¹ DeneySEL diyabet modellerinde diyabetin retina ganglion hücresinde (RGH) apoptozisi uyardığı bildirilmiştir.²² Diyabette duyu retinada RGH'de apoptozisi uyarıcı (promoting) faktörlerin arttığı ve diyabetik gözlerde RGH ölümünün daha erken meydana geldiği bildirilmiştir.²³ Hayvan çalışmalarında diyabette büyük ve orta boy RGH'de optik sinir tutulumundan önce retrograt aksonal transportun bozulduğu bildirilmiştir.^{24,25} Diyabetik hastalarda iskemi, azalmış protein sentezi, azalmış miyoinozitol ve yüksek sorbitol düzeyleri gösterilmiş olup bu faktörlerin periferik sinirlerde sinir lifi kaybına neden olabileceği bildirilmiştir.²⁶ Kribriform plakalarda ve optik sinir damarları çevresinde hızlanmış AGEs birikiminin optik nöropati gelişimine katkıda bulunabileceği de bildirilmiştir.²⁷

Bir konfokal tarayıcı oftalmoskop olan Heidelberg retinal tomografi (HRT) III ile 670 nanometre (nm) dalga boyunda diyot laser tarayıcı yardımı ile OSB'den ve peripapiller RSLT'den iki boyutlu çok sayıda optik kesit alınmakta ve uygun yazılım kullanılarak üç boyutlu bir görüntü oluşturulmaktadır. HRT ile OSB'nin ve RSLT'nin üç boyutlu topografik analizi gerçek zamanlı ve kantitatif olarak gerçekleştirilmektedir.

Optik koherens tomografi (OCT), biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitlerin elde edildiği bir görüntüleme tekniğidir. Dokuya zarar vermeden mikroskop altındaki görüntüye benzer görüntüler elde edilmektedir ve bu nedenle invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanmaktadır.²⁸ Spectralis OCT'nin peripapiller RSLT kalınlık ölçümleri için çok iyi bir tekrarlanabilirliğinin olduğu bildirilmiştir.²⁹

Çalışmamızın amacı; PAAG'li olgularda diyabeti bulunan hasta grubu ve diyabetik olmayan kontrol grubu arasında kornea biyomekanik özelliklerinin, OSB topografisinin ve RSLT değişikliklerinin değerlendirilmesi, metabolik kontrol ve diyabet süresinin kornea biyomekanik özellikleri, OSB topografisi ve RSLT üzerine etkisinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Primer Açık Açılı Glokom

Glokom, retina sinir lifi tabakası hasarı ile optik sinir başında çukurlaşma yapan, kendine özgü görme alanı kaybına neden olan ilerleyici, kronik optik nöropatidir.^{1,2} Glokom, dünya çapında önde gelen körlük sebeplerinden biridir. Primer açık açılı glokom, en sık görülen glokom tipidir. Erişkin yaşta başlayan, kronik, iki taraflı, ilerleyici ve sinsi seyirli ön optik nöropati olup, yüksek GİB (21 mmHg ve üzeri), glokoma özgü optik disk, görme alanı bulguları ve geniş ön kamara açısı ile karakterizedir.

2.1.1 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü, ağırlıklı olarak geç 1980'ler ve erken 1990'lı yıllardan toplanan veriler kullanılarak yüksek GİB'li (>21 mmHg) kişilerin genel nüfusunu 104.5 milyon olarak öngörmüştür. Her yıl PAAG insidansının 2.4 milyon kişi olduğu tahmin edilmiştir. Tüm glokom tipleri için körlük prevalansının, (4 milyon olgu PAAG nedeni ile gelişmiş olmakla beraber) 8 milyon kişiden fazla olduğu tahmin edilmiştir. Glokom dünya çapında katarakt ve nehir körlüğünden sonra üçüncü körlük sebebi olarak yer almıştır.³⁰

Beyaz ve siyah popülasyonda PAAG tüm glokomların yaklaşık 2/3'dür. Epidemiyolojik çalışmalarda beyaz erişkinlerde PAAG prevalansı %1-2 iken, siyahlarda 4 kez daha yüksektir (%4.2-8.8).³¹

Tüm çalışmalarda ortak olan nokta ise yaş arttıkça PAAG prevalansının da hızla arttığıdır.^{32,33} Altmış yaş üstünde PAAG riski 7 kat daha fazladır.

Avrupa kökenlilerde PAAG Afrika'lılara oranla daha az sıklıkta ve daha geç yaşta görülmektedir. İsveç'te yapılan 10 yıllık bir çalışmada insidans %2.4 olup, Hint, Arap, Türkiye popülasyonunda PAAG prevalansı Avrupa'ya benzemektedir.³⁴

PAAG'nin prevalansının oranını belirleyen birkaç çalışma olmasına rağmen, toplum bazlı çalışmalarda PAAG insidansının direkt olarak ölçümü az sayıdadır.

Barbados göz çalışması, ağırlıklı olarak siyah toplumda, 40 yaşından büyük kişilerde, genel insidansı %2.2 olarak göstermiştir. Görme düşüklüğü projesinde, Melbourne, Avustralya ("Visual Impairment Project) (%1.1 kesin ve olası PAAG) ve Rotterdam Çalışmasında (kesin ve olası PAAG için 5 yıllık risk %1.8) daha düşük insidans yakın bir tarihte gösterilmiştir. Her iki çalışmada da insidans yaşla birlikte anlamlı düzeyde artmıştır.³⁰

2.1.2 Risk Faktörleri

PAAG'nin gelişimindeki potansiyel risk faktörlerine ilişkin elde olan verilerin niteliği çok farklıdır. Yüksek GİB, ileri yaş, ırk ve pozitif aile hikayesinin, PAAG için risk faktörü olduğuna dair kanıtlar önemli ve güvenilirdir. Veriler diabetes mellitus ve miyopinin de risk faktörü olduğunu desteklemektedir ancak bu veriler genel olarak daha az inandırıcıdır. Cinsiyetin ve sistemik hipertansiyon, aterosklerotik ve iskemik vasküler hastalıklar gibi farklı sistemik faktörlerin glokom riski ile ilişkisi yaygın tartışma konusudur ve bugünkü veriler yetersizdir.³⁰

Çalışmalar diyabetli kişilerde, artmış GİB ve PAAG prevalansı olduğunu göstermektedir. Ayrıca glokomlu kişilerde anormal glikoz metabolizması prevalansı artmış olarak rapor edilmiştir. Bazı yazarlar diabetes mellitustaki küçük damar tutulumunun damarları daha hassas hale getirdiğine ve bu nedenle optik sinirin beslenmesini bozarak optik sinirde artmış hasara neden olduğuna inanmaktadır. Diyabet PAAG gelişiminde bağımsız risk faktörü olarak görülse de, tartışmalıdır.³⁵

Yüksek GİB, PAAG gelişimi ve progresyonunda en önemli risk faktörüdür.³ Kornea biyomekanik özelliklerinin GİB ölçümü üzerine etkisi mevcuttur.

2.2 Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifi Tabakası

İlk defa W. Briggs tarafından 1700'lü yıllarda kullanılan optik disk terimi bir anlamda OSB'nin (göz içi ve skleral kanal içinde kalan optik sinir parçası) üstten görünümüdür.³⁶

Optik sinir başı dört parçadan oluşmaktadır;

1. Sinir Lifleri Katı (Lamina Retinalis): Yüzeyel sinir liflerinden oluşmuş en üst parçadır. OSB'de iç limitan membran, daha ince olan Elsching membranı ile yer değiştirir. Fibröz astrositlerin uzantıları, sitoplazmik uzantılar ve ince bazal membrandan oluşan bu zar, OSB'de kan damarları ve akson demetlerini de kaplamaktadır. Ancak buradaki septalar daha az belirgindir ve tam değildir (Nöroglia). Retina sinir lifi demetleri Müller hücrelerinin yapmış olduğu septalar arasından geçerek demetlere dönüşür. OSB'de ise bu septalar astrosit ve glial hücrelerin uzantılarından oluşur.^{37,38}

2. Prelaminar parça (Lamina koroidalis): Koroideaya paralel parçadır. Septalar belirmeye başlar. Bunlar vertikal konumlanmış olup sinir liflerine paralel seyrederler. Akson demetleri arasındaki glial septalar retinadaki Müller hücreleri gibi sinir başında hem destek hem de beslenme açısından görev yaparlar.^{37,38}

3. Lamina Kribroza (Skleral parça): Ön optik sinirin en derin kısmıdır ve delikli bir bağ dokusu olup skleranın devamıdır. Dikey uzundur ve oftalmoskopa bile görülebilen deliklere sahiptir. Bu yapı sinir lifleri demetlerinin geçmesine olanak sağlar.³⁷⁻³⁹

Bu yapı skleranın basit bir gözenekli yapısı olmayıp özelleşmiş delikli bağ doku katmanları ve arasına astrositlerle sarılmış elastik liflerden oluşan bir ekstraselüler matriksden yapılmıştır. Ekstraselüler matriks, kollajen tip I ve IV, laminin, fibronektin içerir. Sinirin bu bölgesindeki glia dokusunun miktarı daha

artmıştır. Laminanın derin katmanlarında dikey glia hücre sütunlarının kalınlıkları artar ve paralel seyirli glia dokusu tabakalarından oluşur.³⁷⁻³⁹

Aksonların her birinin kalınlığı 0.65 ile 1.10 mikron (μm) arasında değişir ve insandan insana fark göstererek 810 000 ile 1 800 000 adet olduğu bildirilmiştir. Her bir delikten ortalama 200 ile 300 sinir lifi demeti geçer. Lamina kribrozadaki delikler üst ve alt kutuplarda daha geniştir. Büyük delikler daha zayıf ve ince bağ dokusu desteğine sahiptir. Bu deliklerden geçen büyük sinir lifleri glokomatöz hasara karşı en hassas liflerdir.³⁷⁻³⁹

4. Retrolaminer parça: Sınır parça olup devamı OSB dışındadır. Sinir lifleri gözü terk ettikten sonra miyelinli hale gelir ve optik sinir çapı artar (3 mm). Burada astrosit sayısı azalırken, oligodendrositler yoğunlaşır. Akson bantları oligodendrosit uzantıları ve bağ dokusu ile sarılmıştır.^{37,38}

2.2.1 Normal Optik Disk ve Retina Sinir Lifi Tabakası

Optik Disk Boyutları

Optik disk sınırları histopatolojik olarak Bruch's membranının sonlandığı bölge olarak değerlendirilmekle birlikte klinik olarak skleral halkanın içindeki bölgeyi tariflemektedir. Bu nedenle optik disk boyutları skleral kanal boyutları ile yakın ilişki içinde bulunmaktadır. Sklera kanalının açıklığı küçük ise ganglion hücre aksonları daha sıkışık olarak yer almakta, büyük ise daha geniş bir dağılım göstermektedir.⁴⁰ Optik diskin normalde yatay çapı 1.70-1.80 mm ve dikey çapı 1.85-1.95 mm olup, kenarları dikey olarak ovaldir. Optik disk boyutları genel popülasyonda bu ortalama değerlerin çok dışında farklılıklar gösterebilmektedir. Optik disk alanı normal kişilerde $2.1\text{-}2.7\text{ mm}^2$ arasında olmasına karşın genel popülasyonda $0.80\text{-}6.00\text{ mm}^2$ gibi büyük sapmalar göstermektedir.⁴¹

Refraksiyonun +5/-5 D arasında olduğu durumlarda optik disk boyutları refraksiyon kusurlarından bağımsız olup bu sınırların dışında optik disk yüksek hipermetropide küçük ve miyopide büyük olma eğilimindedir.⁴² Siyah ırkta beyaz ırka göre optik disk boyutları daha büyüktür.⁴³

Nöroretinal Halka (Rim) Boyutları ve Optik Disk Çukurluğu

Optik siniri oluşturan RGH aksonları skleral kanal düzeyinde bulunan lamina kribrozadaki açıklıklardan geçerken sinirin orta kısmında bir “çukurluk” oluşturmaktadırlar. Bu çukurluk ile optik disk kenarı arasındaki pembe halka nöral doku olup “nöroretinal halka” olarak adlandırılmaktadır. Nöroretinal halka optik disk boyutlarının aksine yatay olarak oval görünümde olup burada “ISNT kuralı” geçerli olmaktadır. Normal optik diskte nöroretinal halka en geniş olarak inferiorda bundan sonra sırası ile superiorda, nazalde ve temporalde izlenmektedir.^{36,39,40} Nöroretinal halka alanı normalde 1.4-2.0 mm² arasındadır.⁴⁴ Diğer optik disk parametrelerinde olduğu gibi nöroretinal halka alanı da optik disk alanı ile yakın ilişki içerisinde bulunmaktadır. Nöroretinal halka ile disk alanı arasındaki ilişki, optik disk boyutları, akson sayısı ve lamina kribroza deliklerinin total alanı ile bağlantı içerisinde.^{36,40} Morfolojik olarak glokom tanısında nöroretinal halka alanı en önemli tanı kriterlerinden birini teşkil etmektedir. Optik disk çapının normal populasyonda önemli farklılıklar göstermesi nedeni ile normal ve erken glokomatöz hasarın saptanmasında optik disk boyutlarına göre nöroretinal halka değerlendirilmesi uygun olmaktadır.⁴⁵

Lamina kribrozanın optik diskin değişik kadrantlarında farklı yapıda olması nöroretinal halka morfolojisini önemli olarak etkilemektedir. Üst ve alt kutuplarda lamina kribroza delikleri daha geniş olup bağ dokusu desteği daha az bulunmaktadır. Bundan dolayı erken glokomatöz hasar öncelikle ve seçici olarak üst ve alt yarıdaki sinir liflerinin harabiyetine bağlı olarak gelişmektedir. Bu durum da glokomun

ilerlemesi sırasında nöroretinal halkanın vertikal olarak genişlemesine yol açmaktadır. Normalde optik diskin dikey oval ve nöroretinal halkanın yatay oval olması nedeni ile optik disk çukurluğu da yatay olarak geniş olmaktadır. Optik disk çukurluğunun ortalama alanı 0.72 mm^2 , ortalama dikey çapı 0.77 mm olup yatay çapı bundan %7 daha fazladır. Normalde fizyolojik çukurluğun optik diske oranı (c/d) 0.3'dür. Genelde ortalama dikey c/d oranı 0.42, yatay c/d oranı 0.50 üstünde olmamaktadır. Normal popülasyonda ancak %7'den daha az oranda daha geniş dikey c/d oranı mevcuttur.^{36,40} Siyah ırkta c/d oranı daha geniş olma eğilimindedir. Optik sinirin geçtiği sklera kanalının büyük veya küçük olması c/d oranlarını önemli olarak etkilemektedir. Daha geniş optik diskte daha geniş c/d oranı mevcut olup daha küçük diskte c/d oranı daha küçük olmaktadır.⁴⁶

Peripapiller Bölge

Optik disk çevresini sklera halkası kaplamaktadır. Sklera halkası içte koriosklara kanalı ve dışta retina pigment epiteli ile sınırlıdır. Bu halkanın çevresinde ise "alfa" ve "beta" zonları olmak üzere iki adet peripapiller alan mevcuttur. Periferde yer alan alfa zonu koriyoretina dokusunun incilmesi ile karakterizedir. Daha iç kısımda optik disk kenarında yer alan beta zonu ise retina pigment epiteli ve koriyoretina atrofisi ile karakterizedir. Normal kişilerde alfa ve beta zonu temporal alanda yer almaktadır. Alfa zonu normal popülasyonda sık olarak görülürken beta zonu glokomatöz optik atrofinin ciddiyeti ile orantılı olarak değişmektedir.^{39,40}

Retina Sinir Lifi Tabakası

Retina üzerinde ganglion hücrelerinin aksonlarının oluşturduğu ince tabakaya "RSLT" denmektedir. Periferik retinadan gelen sinir lifleri optik disk başına ulaştığında derinde yer alırken optik diske yakın olarak gelen lifler ise daha yüzeyde vitreusa yakın yerleşimde bulunmaktadır.^{39,40} Retina içinde sinir lifi tabakasının dağılımı

bölgelere göre farklılık göstermektedir. Üst ve alt temporal yarından gelen sinir lifleri makula çevresinden dolaşarak ark şeklinde optik diske uzanmaktadır. Bu lifler horizontal meridyende birleşmemektedirler ve basamak oluşturmaktadırlar. Nazaldan gelen lifler radial olarak optik diske girmektedirler. Makuladan gelen lifler yatay olarak makülopapiller demeti oluşturmaktadırlar.^{36,40}

RSLT'deki defektler oftalmoskopik olarak kırmızıdan yoksun (yeşil) ışıkta daha iyi gözlenmektedir.^{36,39,40} OCT ve HRT gibi cihazlarla da değerlendirilebilmektedir.

2.2.2 Glokomatöz Optik Disk ve RSLT Değişiklikleri

Optik Disk Çukurluğu ve Nöroretinal Halkada Değişiklikler

Glokomdaki primer patoloji ganglion hücre kaybı olup bu kayıp devam ettikçe, nöral halkadaki nöral doku azalırken optik disk çukurluğu da genişlemektedir. Bu genişleme dikey meridyende lamina kribroza deliklerinin daha büyük olması ve destek yapısının azlığı nedeni ile daha belirgin olmaktadır.^{39,40}

Optik disk çukurluğunun konsantrik olmayan şekilde vertikal olarak genişlemesi erken glokomatöz hasar için tipik olup normal gözlerde her iki göz arasında optik disk asimetrisi görülmemektedir. Normal populasyonun sadece % 7'sinde c/d asimetrisi 0.2'den fazla olup c/d oranı 0.5 üzerinde olan ve iki göz arasındaki fark 0.2'den fazla olan olguların glokomatöz optik disk değişiklikleri yönünden incelenmesi gerekmektedir.^{36,39,40}

Normal şartlar altında lamina kribrozadaki delikler sinir lifleri tarafından kapatıldığı için görülmemektedirler. Glokomda sinir lifleri kaybı ilerlemesi ile özellikle disk kenarı boyunca delikler görülür hale gelmektedir. Buna "laminar nokta belirtisi" denmektedir. Glokomatöz optik sinir hasarının en kolay saptanan bulgularından birisi olmasına karşın normalde de görülebilmektedir. Ayrıca lamina kribrozada incelme ve arkaya doğru çanaklaşma glokomun önemli bulgularından birini oluşturmaktadır.

Oftalmoskopik olarak lamina kribrozanın arkaya doğru çanaklaşması optik disk çukurluğunda derinlik artışı olarak fark edilebilmektedir. Bu durum özellikle üst ve alt kadrarlarda daha belirgindir ve kum saati görünümünü oluşturmaktadır.⁴⁰

Glokomda lokalize ve diffüz olmak üzere iki tipte nöral halka kaybı bulunmaktadır. Diffüz kayıplarda halka tüm kadrarlarda konsantrik olarak incelmektedir. Lokalize defektler ise nöral halkada belli bir bölgede incelme veya total kayıp şeklinde ortaya çıkmaktadırlar. Üst kadranda ve çoğunlukla alt kadranda kayıplar olarak görülmektedirler.^{39,40}

Optik diskte çukurlaşma ve soluklaşma glokomatöz harabiyetin ortak belirtilerini oluşturmaktadır. Glokomatöz çukurlaşmada alt ve üst bölge nazal ve temporal bölgeden daha geniş olmaktadır. Optik disk çukurlaşmasının renk değişikliklerine göre değil, kontür değişikliklerine göre yapılması daha uygun olmaktadır. Çünkü glokomlu gözlerde erken dönemde çukurlaşma, solukluğu geçmektedir ve nöroretinal halkanın kontür değişiklikleri solukluğa göre daha ön planda bulunmaktadır. Glokomatöz olmayan optik atrofilerde ise kontür değişikliği olmadan diffüz solukluk ön planda olmaktadır.^{39,40}

Damarsal Değişiklikler

Optik diskte oluşan damarsal değişiklikler çoğunlukla glokom için tipik olmasına karşın normalde de ortaya çıkabilmektedirler. Optik diskten çıkan damarlardaki "nazalizasyon" önemli bir glokomatöz optik disk değişikliğini oluşturmaktadır. Optik disk çukurluğu genişledikçe damarlar nazale doğru yer değiştirmektedirler. Nöral dokunun çok incelmesi veya yok olduğu durumlarda retina damarları çukurluk kenarında dirsek yapmaktadırlar. Buna "süngü belirtisi" denmektedir. Sirkumlineer damarlar optik disk kenarı boyunca kıvrımlı olarak ilerleyen santral retinal arter ve venlerin dallarıdır. Optik diskte çukurluğun artması ile

beraber optik disk çukurluğu damarlardan daha geride kalmaktadır ve damarlar ile çukurluk arasında soluk boşluk ortaya çıkmaktadır. Bu duruma "sirkumlineer damarların açılması" denmektedir. Glokom ile beraber optik diskten çıkan damarlarda "daralma" saptanabilmektedir. Yine optik disk başındaki damarlarda tıkanmaya bağlı olarak "kollateral damar" oluşumu ortaya çıkabilmektedir.^{39,40}

Optik disk üzerindeki "iğ şeklinde kanamalar" genellikle alt temporal yarıda görülüp erken glokomatöz harabiyetin önemli bir habercisi olmaktadır. Bu kanamalar normal kişilerde %1 oranında görülmekte ve genellikle diyabetik retinopati, arka vitreus dekolmanı ile birlikte görülmektedirler.^{39,40}

Kanama bölgesinde daha sonra disk çukurluğunda çentiklenme ve görme alanı defekti olma ihtimali yüksek olmaktadır.⁴⁷

Peripapiller Atrofi

Peripapiller bölgede atrofi oluşma oranı glokomlu olgularda normal populusyona göre daha fazladır. Genel populusyonda peripapiller atrofi en sık olarak alt temporal bölgede görülmektedir. Nazal bölgede ortaya çıkması normal populusyonda çok nadir iken glokomlu olgularda sıklıkla nazalde görülmektedir. Beta zonunda geniş atrofilerin görülmesi normal populusyonda çok nadir iken, glokomlu olgularda daha sık olmaktadır.⁴⁸

Retina Sinir Lifi Tabakası Kaybı

İlk defa 1973 yılında Hoyt ve Frisen glokomlu olgularda RSLT defektlerini saptamışlardır.⁴⁹ Glokom hastalarında RSLT'de lokalize ve yaygın kayıplar izlenmektedir. Lokalize kayıplar glokoma daha özgü olup kolay tanınmaktadır. Lokalize defektler genellikle ince yarık şeklindeki defektler olarak başlayıp zamanla daha da genişleyerek kama şeklindeki defektleri oluşturmaktadırlar. RSLT'nin diffüz

kaybına bağılı olarak diffüz defektler de görülebilmektedir. Genellikle sinir lifi tabakasının total atrofisine işaret etmektedirler.⁴⁰

Normal popülasyonda RSLT defektleri prevalansı $< 3\%$ ’tür, izlenmeleri büyük olasılıkla patolojiye işaret etmektedir. Glokomda yerel RSLT defektleri en sık alt temporalde daha sonra da üst temporalde görülmektedirler. Görülme sıklığı glokomun erken döneminden orta dönemine ve geç dönemine doğru artmaktadır.³⁶

2.3.Glokomda Görme Alanı Defekt Tipleri

Glokomatöz görme alanı kayıpları RSLT’nin anatomik yapısına uygunluk göstermektedir. Bu nedenle glokomatöz görme alanı kayıpları çoğunlukla lokalizedir, horizontal meridyeni aşmazlar, genellikle kör noktanın nazalinden başlarlar ve çoğunlukla santral 30^0 ’lik alanda saptanırlar.

Glokomda görme alanı kayıpları 2 ana gruba ayrılırlar.⁵⁰

1.Lokalize defektler: Glokom için tipiktirler ve hasar gören RSLT’ye uyum gösterirler.

a. Parasentral skotom: Fiksasyondan 10^0 ’lik alan içinde ortaya çıkan rölatif veya absolü defektlerdir. Erken dönemde kör nokta ile bağlantılı değildir. Kör nokta ile birleştiğinde “Seidel skotomu” adını alır.

b. Nazal basamak: Glokomun erken dönem bulgularından olup, horizontal meridyenin diğerine göre rölatif depresyonunu ifade eder. Parasentral alan dışındaki periferik arkuat liflerin oluşturduğu defektir. Glokomda retinanın üst ve alt yarısında sinir lifi harabiyeti her zaman simetrik olarak seyretmez. Bu lifler anatomik olarak horizontal meridyende birleşmedikleri için sinir lifi defektleri üst ve alt kadranın temporalinde basamak şeklinde defektler oluştururlar. Görme alanında nazal basamak olarak algılanırlar.

c. Arkuat veya Bjerrum skotomu: İzole parasantral skotomlar Bjerrum alanı içinde genişleyerek kör noktadan başlayıp makula çevresinden dolaşarak nazalde fiksasyonun 5⁰ yakınına doğru ilerleyerek arkuat skotomu oluştururlar. Glokomun ileri dönemlerinde alt ve üst arkuat skotomlar birleşerek çift arkuat veya halka skotomları oluştururlar. Son evrede ise glokoma en dirençli olan papüllomaküler ve nazal bölgeden gelen sinir liflerinin sağlam kalan demetlerinin oluşturduğu küçük bir santral ve temporal adacık kalır.

d. Temporal sektör defektleri : Retinanın nazal bölgesinden gelen sinir lifleri direkt olarak optik diske ulaştığı için kör noktanın temporalinde sektör şeklinde defektlere yol açarlar. Nazal liflerin harabiyeti ile oluşurlar. Genellikle nadirdirler .

2. Diffüz kayıplar: Genel retinal duyarlılık kaybı olarak ortaya çıkarlar. Daha nadir görülürler ve belli bir sinir lifi demeti kaybı yapısında değildirler. Aynı tip defektler miyosis (3 mm altında pupilla), media opasiteleri, düzeltilmemiş refraksiyon ve diffüz retina hastalıkları sonucu da ortaya çıkabilirler.⁴⁰

Glokomda Görme Alanı Defektlerinin Evrelendirilmesi ⁵¹

Erken glokomatöz görme alanı defekti kriterleri

1. Ortalama sapma (MD) -6 desibel (dB) altındadır.
2. Pattern deviasyon şemasında % 25'den az noktada % 5 altında depresyon vardır ve % 15'den az noktada bu depresyon % 1'in altındadır.
3. Santral 5⁰ içinde yer alan bölgede hiçbir noktada duyarlılık 15 dB altında değildir.

Orta düzeyde glokomatöz görme alanı defekt kriterleri

1. MD -6 dB ile -12 dB arasındadır.
2. Pattern deviasyon şemasında % 50'den az noktada % 5 ve altında depresyon vardır ve % 25'den az noktada bu depresyon % 1'in altındadır.

3. Santral 5⁰ içinde yer alan bölgede hiçbir noktada retinal duyarlılık 0 dB veya altında değildir.

4. Santral 5⁰ içinde sadece bir yarım alanda bir noktada retinal duyarlılık 15 dB altındadır.

İleri düzeyde glokomatöz görme alanı defekt kriterleri

1. MD -12 dB'den daha kötüdür.

2. Pattern deviasyon şemasında % 50'den fazla noktada % 5 ve altında depresyon vardır ve % 25'den fazla noktada bu depresyon % 1'in altındadır.

3. Santral 5⁰ içinde herhangi bir noktada retinal duyarlılık 0 dB'dir.

4. Santral 5⁰ içinde her iki yarım alanda da retinal duyarlılık 15 dB altındadır.

2.4.Glokomatöz Hasarın Patogenezi

Histolojik bir seviyede, erken glokomatöz çanaklaşma aksonlar, kan damarları ve glial hücrelerin kaybı ile oluşur. Doku kaybı lamina kribroza seviyesinden başlıyor gibi görünmektedir ve laminar tabakanın sıkışması ve füzyonu ile ilişkilidir. Bu durum en çok optik disk üst ve alt kutuplarında belirgindir. Optik sinirin yapısal değişiklikleri saptanılabilir bir fonksiyonel kayıptan önce gelebilir. Daha çok ilerlemiş glokomda doku harabiyeti kribriiform tabakanın arkasında uzanır ve lamina arkaya doğru yayılır.³⁹

Glokomatöz optik nöropatinin gelişiminde iki hipotez ortaya çıkmıştır.

1. Mekanik teori

İlk defa 1858 yılında Mueller tarafından ortaya atılan bu teoride yüksek GİB sklera duvarında gerilim oluşturur. Lamina kribrozanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Lamina kribrozadaki delikler üst ve alt kutuplarda daha geniştir. Buradan geniş çaplı sinir lifleri geçer. Bu bölgede kollajen doku desteğinin daha az

olması lamina kribrozanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına neden olur. Lamina kribrozada oluşan distorsiyon lateral genikulat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye neden olur.^{39,52}

2. İskemik teori

Glokomatöz hasarın her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmaması ve GİB'in düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi GİB yüksekliği dışında bazı diğer faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. GİB'e bağlı olmayan başlıca faktörler; optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, anormal vasküler direnç, sistemik hipotansiyon ve diğer faktörlerdir. Oküler kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler direnç ile ters orantılıdır. Retina dokularındaki kan akımı otoregülasyon denilen lokal (nitrik oksit, prostoglandinler, endotelin ve renin anjiyotensin sistemi) ve metabolik faktörlerle idare edilir.⁵²

Damarsal otoregulasyondaki bir bozukluk GİB artışından dolayı optik sinir kan akımında azalma ile sonuçlanabilir. Buna alternatif olarak, normal bir GİB seviyesinde olsa bile sistemik hidrodinamiklerdeki değişiklikler, perfuzyonda azalma ile sonuçlanabilir. Böyle bir damarsal düzensizlik, örneğin anormal damarlar veya dolaşımda bulunan vazoaaktif maddeler ile ilişkili olabilir. Glokomatöz optik nöropati hakkındaki güncel düşünceler, muhtemelen hem vasküler hem de mekanik faktörlerin hasara katkısı olduğunu ileri sürmektedir.³⁹

PAAG' de RGH ölüm mekanizmaları;

Glokomlu gözde GİB artışına bağlı olarak ortaya çıkan akson hasarı eksitator aminoasit olan glutamatın artışına neden olur. Glutamat düzeyindeki artış NMDA reseptörlerini aktive eder. NMDA reseptörlerinin aktive olması ile NO sentetaz (NOS) enzimi aktive olur.

Nitrik Oksit (NO) bir mesaj mediatörüdür ve hem fizyolojik olaylarda hem de glokomda rol alır. NO retinada rod, bipolar, amakrin ve ganglion hücreleri arasında fizyolojik mediatördür. NO, NOS enzimi tarafından sentezlenir. NO, serbest oksijen ile birleşir ve çok güçlü bir toksin olan peroksinitrit anyonlarını oluşturur. Peroksinitrit anyonlarının apopitozise yol açtığı gösterilmiştir ve bu nedenle NO glokomda RGH ölümünde önemli bir mediatördür.⁵³

Nörotrofik faktörler aksonal geri taşıma ile beyinden RGH'ne gelen yaşam sinyalleridir. Nöron hasarı olduğunda aksonal nörotrofik faktör taşınması artar. Ancak akson basısı devam ettiği sürece beyinden RGH'ye ulaşan nörotrofik faktörlerde azalma olur. Bu durumda RGH'ye yaşam sinyalleri ulaşmaz ve hücre ölümü hızlanarak devam eder.

Glokomda retrograt nörotrofik faktör ("Brain derived neurotrophic factor" BDNF) akımının olmaması RGH ölümü için önemli bir nedendir. NMDA reseptörlerinin glutamat tarafından aktive edilmesi, hücreler için enerji kaynağı olan mitokondrilerde NO artışına ve mitokondride serbest radikal süperoksit anyonu ve peroksinitrit oluşumuna yol açar. Bu aktivasyon apopitozis olarak isimlendirilen inflamasyonsuz hücre ölümünün başlangıcıdır. Apopitozis normal ortamda planlanmış hücre ölümü iken glokomda erken aktive edilmiş olur.^{52,53}

NMDA reseptörlerinin uyarılması kalsiyum yükselmesine ve kalsiyuma bağımlı hücre içi enzim sisteminin çalışmasına neden olur. Kalsiyum artışı sonucunda "Aspartate specific cysteine"proteinleri- "caspase" sistemi aktive olmakta ve hücre içi yıkım başlamaktadır.⁵³

Glokomda erken dönemde sinir lifi harabiyeti ve ileri dönemde RGH ölümü, tek bir mekanizma ile açıklanamayacak birçok faktörün rol oynadığı karmaşık olaylar dizisidir.⁵³

2.5. KONFOKAL TARAYICI LAZER OFTALMOSKOP

Konfokal (aynı odaklı) laser görüntüleme işlemleri, ilk defa 30 yıl önce biyolojik ve endüstriyel örneklerin optik kesitlerinin alınmasında geliştirilmiştir. Bu yöntem, 1989 yılında oftalmolojide kornea, retina ve özellikle OSB analizinde kullanılmaya başlanmıştır.^{54,55}

Çalışma prensibi

OSB'nin topografik inceleme yöntemi olan HRT, optik diskin ve peripapiller retina bölgesinin üç boyutlu görüntülerini elde edebilen ve elde edilen görüntülerin analizini yapabilen bir konfokal tarayıcı laser oftalmoskoptur. HRT'de konfokal görüntülerin elde edilebilmesi için retina üzerine 670 nm diod laser ışını gönderilmektedir. Optik aks (z aksı) boyunca gönderilen ışının yönü, aletin içinde salınım hareketi yapan aynalar tarafından belli aralıklarla değiştirilmekte ve optik eksene dik (x ve y aksı) olacak şekilde yön değiştirilerek, retina iki boyutlu kesitler halinde taranmaktadır. Her noktadan yansıyan ışın miktarı bir dedektör yardımı ile ölçülmektedir. Konfokal optik sisteminde, dedektörün önüne küçük bir diyafram yerleştirildiği için odak alanının dışına yansıyan ışınlar engellenirken, sadece odak düzleminde yansıyan ışınlar ölçülmektedir. Odak düzleminin farklı yerlerinden optik kesit görüntüsü alınarak, üç boyutlu görüntüler elde edilmektedir. Üç boyutlu görüntülerde, yansıyan ışının miktarının dağılımından retina yüzeyinin noktasal olarak yüksekliği saptanmaktadır.^{36,55}

HRT, ilk tarayıcı laser oftalmoskop olarak 1991 yılında glokom tanısında kullanılmaya başlanmıştır. 1999 yılında Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) bilgisayar programı ile HRT II üretilmiş ve 2005 yılında Advanced Glaucoma Analysis 3.0 sistemi ilavesi ile HRT 3 glokom tanı ve takibinde güncel olarak kullanılmaya devam etmiştir.⁵⁵

HRT III, her 1 mm'de 16 olmak üzere 4 mm'lik derinlik alanında toplam 64 görüntü planı oluşturmaktadır. HRT III ile merkezde optik disk olacak şekilde 15°x15° lik peripapiller alan incelenmektedir. Uzunlamasına görüş alanı 1 ile 4 mm arasındadır. İki boyutlu görüntülemeye yaklaşık 25 ms'de, üç boyutlu görüntü analizine yaklaşık 1-6 sn arasında ulaşılmaktadır. Dijital rezolüsyon transvers olarak 10-26 µm/ piksel, longitudinal olarak ise 62 µm/piksel arasındadır. Odaklama aralığı ±12 Dioptri (D)'dir.^{36,55}

Görüntü Alınması

Hastada uygun baş ve çene pozisyonu sağlandıktan sonra sferik refraksiyon kusurları için cihaz üzerindeki odaklama ayarları yapılarak görüntü netliği sağlanmaktadır. Pupilla 1 mm altında olmadıkça dilatasyona gerek olmamaktadır. Fakat ortam opasitelerinde uygun görüntüler elde edilebilmesi için pupilla dilatasyonuna ihtiyaç duyulabilir. Alet hastanın gözüne 10 mm'ye kadar yaklaştırıldıktan sonra aşağı yukarı ve sağa sola doğru ayarlamalar yapılarak pupilla ortasında kırmızı laser ışığının yuvarlak bir halka oluşturması sağlanmaktadır. Halkanın düzgün olarak yerleştiği durumda hasta nazaldeki yeşil fiksasyon noktasını görmektedir. Genellikle 7 sn içinde bir ön tarama ve üç adet konfokal tarama yapılmaktadır. Üç otomatik tarama serisi, üç topografik analiz şemasına dönüştürülmektedir. Tarama sırasında ekrandaki görüntü kalite çizgisinin mümkün olduğunca sağa kayacak şekilde yeşil renkte olması gereklidir. Elde edilen görüntünün topografik analizi için, standardt sapmanın (SD) 40 µm altında olması gerekmektedir. Genel olarak SD; 10 µm altında ise mükemmel, 10-20 µm arasında ise çok iyi, 20-30 µm arasında ise iyi, 30-40 µm arasında ise kabul edilebilir, 40-50 µm arasında ise zayıf ve 50 µm üstünde ise çok zayıf olarak değerlendirilmektedir.⁵⁵

Görüntülerin Analizi

Alınan üç görüntü alet tarafından işlenerek ortalama topografik imaj haritası oluşturulmaktadır. Laser monokromatik bir ışın olduğu için elde edilen görüntü de öncelikle monokromatik olmaktadır. İşlenen görüntü üzerinden topografik ve yansıma (Reflectance) haritaları oluşturulmaktadır.⁵⁵

Topografik Harita

384x384=147.456 piksel alan üzerinden lokal yükseklik ölçümü yapılmaktadır. Optik disk ve retinanın yüzey kontürünün yükseklik bilgilerine göre yalancı bir renk kodlama haritası oluşturulmaktadır. Aydınlık alanlar derin bölgeleri, karanlık alanlar ise kabarık bölgeleri işaret etmektedir. Yalancı renk kodlamasına göre yüksek alanlar koyu kırmızı, derin alanlar ise açık sarı renkte gösterilmektedir.⁵⁵

Yansıma (Reflectance) Haritası

Işığın, retina yüzeyinden yansıma derecesine göre yalancı bir renk kodlaması oluşturulmaktadır. Yüksek yansıma gösteren alanlar açık renk, düşük yansıma gösteren alanlar ise koyu renk olarak derecelendirilmektedir. Yansıma imajı özellikle kontür çiziminde kullanılmaktadır.⁵⁵

Kontür Çizimi

Yansıma haritası üzerinde optik sinirin kenarlarının belirlenmesi işlemidir. Kontür noktalarının, skleral halkanın iç kenarına yerleştirilmesi gerekmektedir. Kontür noktası olarak genellikle 4-6 arasında nokta işaretlenmektedir. Kontür çizgisi kabul edildikten sonra retina yükseklik değişim şekli (retinal height variation contour) oluşmaktadır. Topografik ve yansıma imajlarının altında yer alıp yeşil bir çizgi şeklinde, optik disk kenarındaki kontür çizgisi boyunca sinir lifi tabakası kalınlığını göstermektedir. Bu yeşil çizginin altında kırmızı renkte referans çizgisi bulunmaktadır.

Yeşil kontür çizgisi daima kırmızı referans çizgisinin üstünde kalmaktadır. Bu şekilde değil ise kontür çizgisi düzgün pozisyonda değil demektir. Normal RSLT kalınlık dağılımı ISNT kuralına uymaktadır. Alt ve üstte daha kalın olacak şekilde çift hörgüç (double hump) yapısındadır. Glokomda RSLT incelendiğinde retinal kontür çizgisi düzleşerek kırmızı referans çizgisine doğru yaklaşmaktadır.⁵⁵

Referans planı

Referans planı, papillomaküler demet (350° - 356°) bölgesinde kontür çizgisi hizasında peripapiller retina yüzeyinden 50 μ m derinde alet tarafından çizilen yatay bir çizgidir. Teorik olarak, papillomaküler bölgenin glokomdan en geç etkilenen bölge olması bu bölgede ölçümün yapılmasına neden olmaktadır. Daha sonra alet stereometrik parametreler ve Moorfields Regresyon Analizi (MRA) işlemlerini yapmaktadır.⁵⁵

A. Stereometrik Parametreler

Kontür çizgisi kabul edildikten ve referans planı oluşturulduktan sonra alet tarafından stereometrik parametreler hesaplanmaktadır. Standart yazılımda yer alan stereometrik parametreler şunlardır;

Disk Alanı (Disc Area , DA): Kontür çizgisi içindeki disk alanıdır.

Normal popülasyonda DA çok önemli varyasyonlar göstermektedir. Stereometrik parametrelerin değerlendirilmesi sırasında DA göz önünde tutulmalıdır. Küçük optik diskler glokomlu olsalar bile çukurluk alanı normalden daha düşük olabilmektedir. Büyük optik disklerde de çukurluk alanı fazla olmasına rağmen glokomatöz hasar oluşmayabilmektedir. DA 1.6 mm^2 altında ise küçük disk; 1.6 - 2.6 mm^2 arasında ise normal (average) disk; 2.6 mm^2 üstünde ise büyük disk şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Çukurluk alanı (Cup area, CA): Optik disk çukurluğunu ifade eder ve kontür çizgisi ile çevrelenmiş, referans planının altındaki kısımdır. Referans planı altındaki kırmızı bölge olarak renklendirilmiştir.

Nöroretinal halka alanı (Rim Area, RA): Kontür çizgisi ile çevrelenmiş referans planı üstündeki bölgedir. Eğimli bölge mavi ve yatay bölge yeşil olarak renklendirilmiştir.

Çukurluk/disk oranı (Cup/Disc Area Ratio, CDAR): Optik disk alanı ile disk çukurluğu alanı arasındaki orandır.

Nöroretinal halka/disk alanı oranı (Rim/Disc Area Ratio): Nöroretinal halka ile disk alanı arasındaki orandır.

Çukurluk hacmi (Cup Volume, CV): Optik disk çukurluğunun hacmidir. Kontür çizgisi ile çevrili ve referans planı altında kalan alandır.

Nöroretinal halka hacmi (Rim Volume, RV): Referans planı üstünde ve kontür çizgisi içinde kalan alanın hacmidir. Topografik imajda yeşil (yatay) ve mavi (eğimli) bölgeler olarak belirtilirler.

Ortalama çukurluk derinliği (Mean Cup Depth, MCD): Kontür çizgisi içinde optik disk çukurluğunun ortalama derinliğidir.

Maksimum çukurluk derinliği (Maximum Cup Depth, MxCD): Kontür çizgisi içinde optik disk çukurluğunun maksimum derinliğidir.

Yükseklik değişim şekli (Height Variation Contour, HVC): Kontür çizgisi boyunca retinal yüzey yükseklik değişimleri veya en yüksek ve düşük noktalar arasındaki farktır. Referans planından bağımsızdır.

Çukurluk şekil ölçümü (Cup Shape Measure, CSM): Optik disk çukurluğunun üç boyutlu şeklinin ölçümüdür. Matematiksel olarak (-) değer normal, (+) değer ise glokom ihtimalini gösterir.

Ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı (Mean RNFL Thicknes, MRNFLT): Kontür çizgisi boyunca ortalama RSLT kalınlığıdır. Referans planı ile retinal yüzey arasındaki mesafedir.

Retina sinir lifi tabakası çapraz kesit alanı (RNFL Cross Sectional Area, RNFLCSA): Kontür çizgisi boyunca RSLT kalınlık alanını ifade eder.

Lineer çukurluk/disk oranı (Linear Cup/Disc Ratio-LCDR) : Ortalama çukurluk/disk çap oranıdır. Çukurluk/disk alan oranının kareköküdür.

Maksimum kontür yüksekliği (Maximum contour elevation): Kontür çizgisi boyunca peripapiller retinal yüzeyinin ortalama yüksekliğine bağımlı olarak saptanan en yüksek retinal yüzeyi ifade eder.

Maksimum kontür düşüklüğü (Maximum Contour Depression): Kontür çizgisi boyunca retina yüzeyinde peripapiller retinal yüzeyin ortalama yüksekliğine bağımlı olarak saptanan en düşük yerdir.

Şekil çizgisi modülasyonu (Contour Line Modulation-CLM) Temporal-Superior): Temporal kadran ile temporal superior oktant (dairenin 1/8'i) bölgeleri boyunca retina yüzey çizgisi ortalama yükseklik farklılıklarını ifade eder.

Şekil çizgisi modülasyonu (Contour Line Modulation-CLM) Temporal-Inferior: Temporal kadran ile temporal inferior oktant boyunca retina yüzey çizgisi ortalama yükseklik farklılıklarıdır.

FSM ayrımlı fonksiyon değeri (FSM Discriminant Function Value): Pozitif değer saptandı ise optik sinir bulguları normaldir.

RB ayırım fonksiyon değeri (RB Discriminant Function Value): Pozitif değer saptandı ise optik sinir bulguları normaldir.

Ortalama değişkenlik (Average Variability-SD) : Kontür çizgisi içinde bulunan tüm noktaların ortalama değişkenlikleridir.

Referans yüksekliği (Reference Height): Peripapiller retinal yüzey ortalama yüksekliğine göre referans planının lokalizasyonunu verir.

Hastaların takibinde, belirtilen parametrelerden RA, RV, HVC, MRNFLT, CSM daha önemlidir.⁵⁵ Ancak, gözler arasındaki değerler açısından fizyolojik değişkenlik olduğu, normal gözle hafif, orta ve ileri düzey glokomdaki parametre değerlerinin çakışabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, muayene edilen gözün normal ya da glokom olup olmadığına ileri düzeyde durumlar dışında tek bir parametre değerleriyle karar verilemez. Birkaç parametre birlikte değerlendirilmelidir.

B. Moorfields Regresyon Analizi (MRA)

HRT, OSB'de tüm (global) ve lokalize (segmental) olarak aynı yaş grubunda normal olgular ile matematiksel olarak karşılaştırma yaparak değerlendirme yapabilmektedir. Wollstein ve ark.⁵⁶, global olarak ve optik diskin 6 segmentinde optik disk alanı ile nöroretinal halka (rim) alanının logaritması arasında lineer regresyon analizini aynı yaş normal grup ile karşılaştırarak MRA'nın HRT ölçüm parametreleri arasına girmesini sağlamışlardır.

Hastanın nöroretinal halka alanı %95 uyumlu ise yeşil ok işareti olarak belirtilip normal sınırlar içindedir. Yani, normal gözlerin %95'inin nöroretinal halka değerı bu interval çizgisinin üstünde yer almaktadır. %99 ile %95 arasında ise sarı ünlem işareti olarak belirtilip sınırda olgu anlamındadır. Yani, normal gözlerin %99'unda nöroretinal halka değerı bu interval çizgisinin üstünde kalmaktadır. Bu değer, %99.9 ve üzerine giriyorsa kırmızı çarpı olarak belirtilip normal dışıdır. Yani, normal gözlerin %99.9'unda nöroretinal halka değerı bu interval çizgisinin üstünde kalmaktadır. Bu matematiksel analiz, çıktılarda yeşil ve kırmızı dikdörtgen çubuklar olarak gösterilmektedir. Üstteki kırmızı kısım arttıkça, nöroretinal halkanın normal olma ihtimali düşmektedir.⁵⁵

Moorfields regresyon analizinin normal grup sayısı HRT 3 aletinde sayısal olarak arttırılmıştır.⁵⁷ Olgu sayısı 733 Beyaz ırk, 215 Afrikalı orijinli ve 104 Hintli gözü olarak değiştirilmiştir. Bu olguların hepsinin refraksiyon kusurları ± 6 D arasındadır ve optik disk alanları Beyaz ırkta 1.0 ile 3.6 mm², Afrika orijinlilerde 1.4 ile 3.4 mm² ve Hintliler arasında ise 0.9 ile 4.1 mm²'dir. Bu değerlerin dışındaki parametrelerde yani; yüksek refraksiyon kusurlarında, çok büyük, çok küçük disklerde ve özellikle eğik disklerde MRA yorumları sağlıklı olarak değerlendirilemeyebilir. Ayrıca MRA kontür çizgisine bağımlı bir analiz⁵⁸⁻⁶⁰ olup kontür çizgisinde yapılacak hatalar yorumu direkt olarak etkileyebilmektedir.

Glokom İhtimal Analizi (Glaucoma Probability Score-GPS)

HRT 3 aletinde glokomatöz hasarın saptanmasında MRA'ya ilave olarak, Glokom İhtimal Analizi yer almaktadır. Glokom İhtimal Analizinde; kontur çizgisi ve referans planına ihtiyaç duymadan; OSB ve peripapiller RSLT'nin şeklinin otomatik analizi yapılmaktadır. Swindale ve ark.⁶¹, normal ve glokomlu gözlerin ayrımı için OSB şeklini matematiksel bir model olarak inceleyerek bu analiz tekniğini geliştirmişlerdir.

Vektör Şekil Sınıflayıcı Anlamlılığı (Relevance Vector Machine Classifier) olarak adlandırılan bir sistem ile; alet tarafından muayene edilen gözün glokom ihtimal skorlaması hesaplanır.⁶²

2.6.Optik Koherens Tomografi (OCT)

İlk defa David Huang ve arkadaşları tarafından Massachusettes Teknoloji Enstitüsünde James Fujimoto'nun laboratuvarında geliştirilmiş ve bu çalışma 1991'de "Science" dergisinde yayınlanmıştır.⁶³

Bu laserler çok kısa sürede enerji yaymakta ve interferometre ile dokulardan yansıyan ışıktaki gecikmeyi ölçerek mikron düzeyinde duyarlılıkta ölçümler

yapabilmektedir. Ancak bu laserlerin büyük ve rutin uygulama için çok pahalı olması nedeniyle, Huang daha ucuz ve kompakt diod laser ışık kaynağının kullanılabileceği interferometre sistemi üzerinde çalışmıştır. Optik koherens domain reflektometri olarak isimlendirilen bu tekniğin, retina ve diğer dokuların mikron çözünürlüğünde, non invaziv olarak görüntülenebileceği bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Bu yeni teknik, dokulardan geri yansıyan ışığın uyumunun ölçülmesi ve çapraz kesit görüntüleri veya tomografileri oluşturması nedeniyle "Optik Koherens Tomografi" olarak tanımlanmıştır.⁶⁴

OCT, biyolojik dokulardan mikron çözünürlüğünde tomografik kesitlerin elde edildiği bir görüntü tekniğidir. Dokuya zarar vermeden mikroskop altındaki görüntüye benzer görüntüler elde edilir ve bu nedenle invaziv olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır.^{28,64}

Çalışma prensibi ultrasonografiye benzer ancak, ultrasonografide ses dalgaları (1500 m/sn) kullanılarak dokunun akustik geri yansıma özellikleri değerlendirilirken, OCT'de ışık dalgaları (300000 km/sn) kullanılarak dokuların optik geri yansıma özellikleri değerlendirilmektedir. Işığın dalga boyu ultrasondaki ses dalgalarından daha kısa olduğundan uzaysal çözünürlüğü daha fazladır. Ultrason ile görüntülemekten farklı olarak, ışık hava-doku ara yüzeyini geçebildiği için probun dokuya teması veya immersiyon sıvısı gerekmemektedir.⁶⁴

OCT'nin çalışma prensibi

Klinik kullanımdaki OCT cihazlarında kızıl ötesine yakın yüksek aydınlatmalı (süperlüminesan) 840 nm diod laser kullanılmaktadır. Bu laserler uzun ömürlü, ekonomik ve kompakt yapıdadır. Işık hızının çok yüksek olması nedeniyle dokulardan yansıyan gecikmeyi doğrudan ölçmek mümkün değildir. Bu nedenle ışığın yansırken olan gecikme süresi, bilinen bir örnek ile karşılaştırılarak ölçülür. Cihazda, görüntü

elde etmek için ışık kullanarak yüksek çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümü yapabilen düşük koherensli Michelson interferometre mevcuttur.⁶³ Interferometrede; örnek, referans, ışık kaynağı ve alıcı kolu vardır. Laser ışını, ışın ayırıcı ile ikiye ayrılır. İlk demet oküler ortama girer ve farklı katmanlardan geri yansır. İkinci demet ise referans ışınıdır ve bilinen değişken bir mesafedeki referans aynadan geri yansır. Aynı yol boyunca geri yansıyan ışınlar birbiriyle karşılaştığında interferans sinyali ortaya çıkar ve bu alıcı tarafından tespit edilir. Referans ışın yolu üzerindeki referans aynanın yer değiştirmesi ile farklı derinliklerdeki yapıların analizi mümkün hale gelir. Referans ayna hareket ederken algılayıcıdaki sinyallerin boyutu ölçülerek, uzunlamasına 500 ayrı noktanın optik yansıtıcılıklarının dokudaki uzaklıklarına karşılık gelecek şekilde işaretlenmesi ile A-tarama görüntü, 2.5 sn'de ardışık 100 A-tarama görüntüsü birleştirilerek B-tarama görüntü elde edilmektedir.⁶⁴

Optik koherens tomografide görüntü, retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılık özelliklerine bağlı olarak elde edilmektedir. Dokulardan geri yansıyan ışığın yoğunluğuna göre beyazdan siyaha doğru değişen gri skala ile görüntü oluşturulmaktadır. Bu şekilde ince detaylar ve yansıma değişiklikleri daha iyi değerlendirilmektedir. Vitreus ve aköz gibi düşük yansıtıcılığı olan yapılar siyah, retina sinir lifi ve retina pigment epiteli gibi yüksek yansıtıcılığı olan yapılar beyaz renkle gösterilir. Fotoreseptörlerde düşük yansıtıcılıkları nedeniyle koyu gri renktedir. Bu şekilde değerlendirilen dokular bir bilgisayar programı yardımıyla renkli görüntülere dönüştürülür, beyaz alanlar sarı ve kırmızı, gri alanlar mavi, siyah alanlar ise lacivert-siyah renge dönüşür.⁶⁴

RSLT hiperreflektiviteye sahip olduğu için OCT'de sınırları ve kalınlığı güvenilir bir şekilde saptanabilmektedir.⁶⁵

OCT'nin kullanım alanına girmesi ile birlikte teknolojilerin süratle gelişmesine paralel olarak daha hızlı ve yüksek çözünürlüklü görüntülerin elde edildiği cihazlar kullanılmaya başlanmıştır.

OCT sistemleri:

OCT 1/ Sistem 2000

OCT 2/ Sistem 2010

OCT 3/ Stratus OCT

Fourier-domain (Spektral OCT- çok yüksek hızlı OCT)

Çok yüksek znrlkl OCT (deneysel)

OCT Oftalmoskop (OCT/SLO)

Spectralis (HRA+OCT)

İlk OCT sistemlerinde (OCT 1,2,3) zaman değişkenine göre işlem yapılmakta olup, "time domain" teknoloji kullanılmaktadır. Bu teknolojiye dokulara ait derinlik bilgisi (reflektans sinyal) referans koldaki aynanın mekanik hareketi ile elde edilmektedir. Bu nedenle B-tarama görüntüsünün elde edilmesi zaman almakta ve göz hareketlerinden doğan artefaktlar oluşmaktadır.⁶⁴

Fourier-Domain OCT (Spektral OCT), son yıllarda geliştirilen alternatif görüntüleme yöntemidir.^{66,67} "Yüksek hızlı çok yüksek çözünürlüklü" olarak da adlandırılmaktadır. Bu teknolojiye tek işın alıcısı yerine örnek ve referans yansımaların arasındaki interferans ile oluşturulan spektral modülasyonları ölçen spektrometre kullanılmaktadır. Referans aynanın fiziksel taraması gerekmez ve dokulardan olan yansımalar aynı anda saptanır. Derinlik bilgisi spektrometre ile elde edilir ve "Fast Fourier Transformation" ile analiz edilir. Bu şekilde görüntü kazanım süresi kısıılır, hareket artefaktları azalır, kısa sürede çok sayıda B-tarama görüntüleri elde edilir. Saniyede 40000 A-tarama yapılabilmektedir. B-taramalarla tüm alan

taramaları yapılır ve bu alanda noktasal incelemeler yapılabilir. Gerçek zamanlı (real-time) görüntüleme yapılmaktadır.

Time-domain OCT'ye göre spektral OCT'nin üstünlükleri;

-Veri kazanım hızı yüksektir. Daha detaylı ve parlak görüntü elde edilir.

-Görüntü çözünürlüğü 5-6 mikron düzeyindedir; retina içi tabakaların detaylı analizi yapılabilir.

-Düşük sinyal-gürültü oranı kazanımı nedeniyle daha doğru ölçümler yapılır.

-Hızı 100 kat daha fazladır, bu nedenle; hasta daha rahattır, hareket artefaktı yoktur.

-Retina düzlemine paralel kesitler elde edilerek C-taramalar gerçekleştirilir.

-3 boyutlu görüntüler elde edilir, bunlarla fundus görüntüsü oluşturulabilir.

-Glokomda, retina hastalıklarında sinir lifi tabakasının hassas ölçümü yapılır.

-Anatomik ölçümler ve haritalama daha iyidir.

Günümüzde klinik kullanımda OCT'nin geldiği nokta Spectralis HRA+OCT olarak bilinen, spektral OCT ile flöresein anjiografinin tek bir cihazda birleştirildiği teknolojidir.

Cihazda eş zamanlı olarak referans tarama ve kesit taramanın yapıldığı dual laser tarayıcı sistemi mevcuttur. Referans tarama görüntüleri, elde edilen kesit taramanın lokalize edildiği referans noktalarını içeren flöresein, indosiyanin yeşili anjiyografi, infrared, fundus otoflöresans veya red-free görüntülerdir.

OCT görüntüleri saniyede 40000 A-tarama olacak şekilde çok hızlı elde edilir. Aksiyel çözünürlük 7 mikron, transvers çözünürlük 14 mikron düzeyindedir. Yüksek hızlı tarama ile göz hareketlerine bağlı artefaktlar ortadan kalkmakta, ayrıca sistemdeki Heidelberg Gürültü Azaltma Teknolojisi ile de görüntü çözünürlüğü daha da artmaktadır. Cihazın en önemli özelliklerinden biri, göz hareketlerinden

etkilenmeden her B-taramanın eşzamanlı referans görüntüleme ile eşleştiği “Eye tracking” sistemini içermesidir. Tekrarlanan muayenelerde elde edilen görüntüler birbirleri üzerine birebir yerleştirilebilir. OCT görüntüsü ile birlikte referans tarama ile elde edilen 5 farklı görüntüleme modu sayesinde, farklı dalga boyları ile farklı anatomik özelliklerin belirlenmesi mümkün olmaktadır.⁶⁴ Spectralis OCT’nin peripapiller RSLT kalınlık ölçümleri için çok iyi bir tekrarlanabilirliğinin olduğu bildirilmiştir.²⁹

OCT peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlık ölçümünde, optik sinir başı analizinde ve makula analizinde kullanılmaktadır.

OCT ile yapılan tekrar edilebilirlik çalışmalarında, en güvenilir sonuç 3.4 mm çaplı dairesel kesitle elde edildiği için ve bu şekilde büyük ve peripapiller atrofi olan diskler daha iyi değerlendirildiğinden, standart olarak 3.4 mm çaplı dairesel kesit kullanılmaktadır.^{68,69} RSLT kalınlığı, kullanıcı ya da referans düzlemi ihtiyacı olmaksızın bilgisayar algoritması ile belirlenmektedir. Bu ölçümlerin güvenilir olması için 3.4 mm çaplı dairenin, kullanıcı tarafından papilla etrafına tüm kadrantlarda eşit mesafede olacak şekilde yerleştirilmesi gerekmektedir.

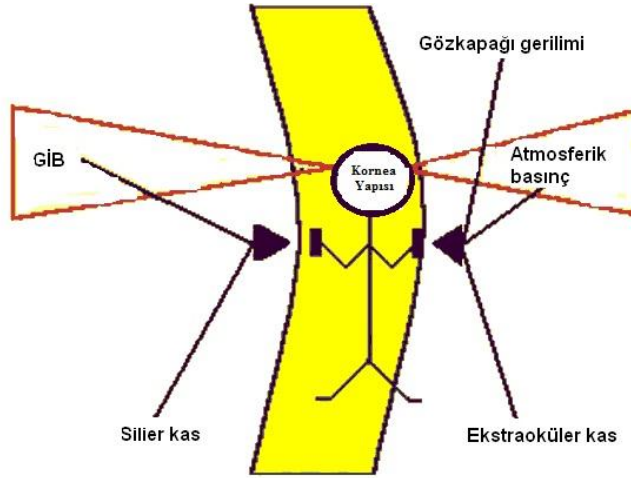
2.7 Kornea Biyomekaniği

Kornea biyomekaniği, dokuların herhangi bir kuvvete maruz kaldığında deformasyonunu ve dengesini inceleyen bir disiplindir. Bu disiplin dış faktörler ve iç faktörleri içerir.

Dış faktörler: GİB, silier kas, ekstraoküler kas, atmosferik basınç ve göz kapaklarını kapsamaktadır.

İç faktörler: santral pakimetri, viskosite, elastisite, hidrasyon ve bölgesel pakimetriyi içermektedir.

Kornea stabilitesini belirleyen faktörler dinamik dengede karşıt kuvvetler olarak birleştirilmektedir.



Şekil 1: Kornea yapısının stabilitesini belirleyen faktörler arasındaki etkileşim

2.7.1 Korneanın Yapısı

Kollajen, kornea ve skleranın temel yapısal bileşenidir. Yüksek bir gerilme gücüne sahiptir ve glob için esnek bir koruyucu kaplama sağlar. Kornea kollajeni, başlıca Bowman tabakası ve stromada bulunmaktadır. Stroma, hidrate korneanın toplam kalınlığının %90'nı oluşturmaktadır. Kornea stroması küçük çaplı kollajen fibrillerinin son derece organize düzenlenmesine sahiptir. Bu fibriller, kornea santralinde yaklaşık 300, limbusta 500 kadar lameller halinde dizilmektedir.⁷⁰ Ön stromal lameller, korneada oblik ve rastgele olarak uzanmaktadırlar ve Bowman membranı içinde kollajen ile örülerek sonlanırlar.^{71,72}

Arka lameller ise daha kalın ve geniştir ve daha düzenli olarak limbustan limbusta doğru tercihen inferior-superior ve medial-lateral meridyenlerde uzanırlar. Limbusta kornea stromasının lamelleri sklera kollajenleri ile örülerek dairesel bir seyir

almaktadır. Bu düzenlemenin bu bölgedeki artmış doku kalınlaşmasını açıklayabileceği düşünülmektedir.^{71,73}

Proteoglikan ekstraselüler matriks hidrofilik yapıdadır. Gerek kornea epiteli ile gözyaşı filmi arasında, gerekse endotel ile hüümör aköz arasında kontrollü sıvı geçişleri mümkündür.

Kornea hidrasyonu, kornea epiteli üzerinde de bulunan fakat ağırlıklı olarak kornea endoteli üzerinde lokalize, etkin bir sıvı pompa mekanizması ile sabit bir düzeyde tutulmaktadır.⁷⁴

Korneanın şeffaf yapısı, stromadaki düzgün kollajen yapı ve kornea endotelinin etkin pompa fonksiyonu ile sağlanır. Korneal organizasyon sonucunda insan korneası merkezi olarak daha ince olmak üzere değişken kalınlığa, asferik bir eğriliğe sahiptir ve anizotropiktir, yani stres farklı yönlerde uygulandığı zaman farklı fiziksel özellikler göstermektedir.

Bu özellikler sabit değildir, ilerleyen yaşla, kornea patolojileri ile ve hidrasyon düzeyiyle değişmektedir ve stromal lameller organizasyon kaybı kornea biyomekaniğinin değişmesi ile sonuçlanmaktadır.¹⁷

2.7.2 Kornea Materyal Özellikleri

Tanımlar

Stres; uygulanan kuvvettir.

Strain (deformasyon); stres uygulandığında maddeki deformasyondur

ELASTİSİTE

Bir maddenin, uygulanan güce direkt cevap olarak boyunun, hacminin veya şeklinin değişmesi (deformasyon) ve uygulanan gücün kaldırılmasından sonra tekrar

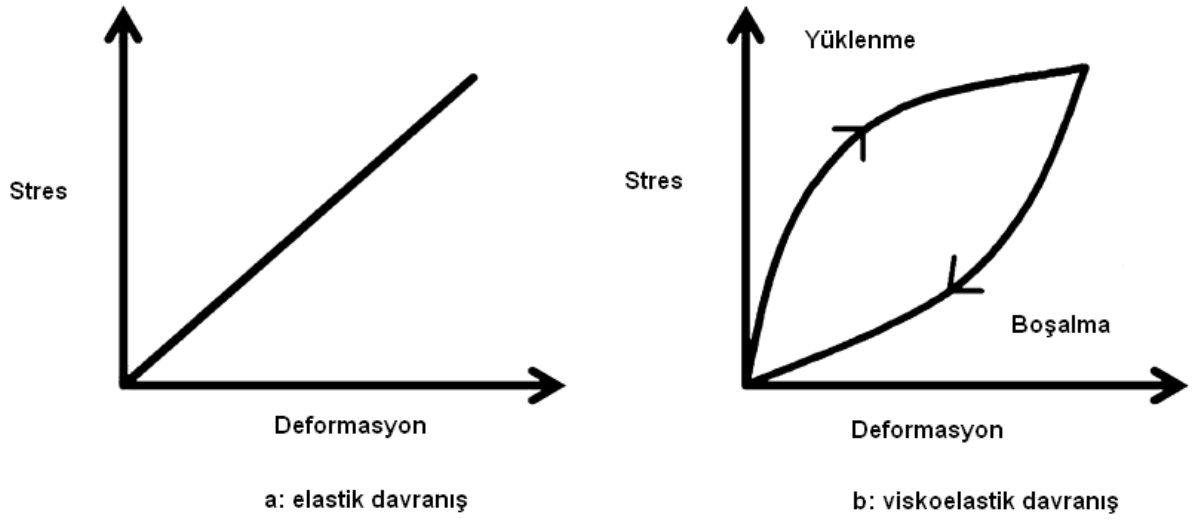
eski halini almasını ifade eder. Deformasyon, güç ile doğru orantılıdır, gücün uygulandığı süre ve hızdan bağımsızdır.

VİSKOZİTE

Viskozite, bir akışkan maddenin (sıvı veya gaz), içindeki bileşenlerin harekete veya şekil değişikliğine direncidir. Burada uygulanan güce direnç, yani viskozite, gücün uygulanma hızına bağlıdır.

Visküz sıvılar stres karşısında deformasyona uğrarlar ancak kuvvet ortadan kalktığında orijinal şekillerine dönmezler. Yüksek visküz materyaller uygulanan strese yavaş yanıt verirken, düşük visküz materyaller daha hızlı yanıt verirler. Viskoelastik materyaller hem visküz hem de elastik özellikler gösterirler.

Kornea viskoelastik özellikleri olan bir dokudur. Korneaya herhangi bir kuvvet uygulandığında buna deformasyonla, daha sonra relaksasyonla cevap verir. Ancak deformasyon ve relaksasyon yolları birbirinden farklı olup, bu farklı cevapla tanımlanan enerji kaybı, korneanın kuvvet karşısında esneyebilme ve daha sonra eski haline dönebilme yeteneğine işaret eden, korneal histerezis (KH)'i tarifler.⁷⁵
(Şekil-2)



Şekil 2: Elastik ve viskoelastik materyal için stres-deformasyon eğrisi

a: Elastik bir madde, eksternal stres kaldırıldıktan sonra aynı stres-deformasyon yolu ile kendi normal şekline geri dönecektir. Elastikiyet modülü (Young modülü) grafiğin temsilci bir bölümünden eğim ölçülerek belirlenir. Yüksek modül sert bir maddeyi gösterir. Ex vivo çalışmalar korneanın, artan doku stresi ile Young modülünün arttığı, nonlinear elastik davranış sergilediğini göstermiştir.^{76,77} Kollajen fibrillerinin spesifik düzenlenmesi nedeniyle korneanın elastik modülü bölgesel olarak değişmektedir.¹⁷

b: Viskoelastik madde, eksternal stres kaldırıldıktan sonra farklı bir yol aracılığıyla normal şekline dönecektir. İki eğri arasında kalan alan kaybedilen enerjiyi temsil eder ve histerezis olarak adlandırılmaktadır.

Histerezis

Yunanca'da geri kalma, duraklama, aralık anlamına gelir. İlk olarak 1890 yılında Ewing tarafından, fiziksel sistemlerin, uygulanan güce direkt uymaması,

yavaşca cevap vermesi veya orijinal durumuna tam olarak geri dönmemesi olarak, tanımlanmıştır.

Kornea histerezi kavramı, ilk kez Luce tarafından tanımlanmıştır. Kornea histerezi, ORA cihazıyla yapılan çift yönlü dinamik aplanasyon işleminde düzleşme öncesi ve sonrasında meydana gelen aplanasyonlar esnasında ölçülen basınçların farkıdır.⁷⁸

2.7.3 Santral Kornea Kalınlığı (SKK) ve Kornea Biyomekaniğinin GİB Ölçümü Üzerinde Etkisi

1957 yılında Goldmann ve Schmidt tarafından geliştirilen Goldmann aplanasyon tonometresi (GAT), GİB ölçümünde kullanılan geçerli altın standartta bir alettir. Ölçümleri Imbert-Fick prensibine dayanmaktadır. Bu kanuna göre sıvı dolu bir küre iç basıncı, küre yüzeyinin tamamen elastik, kuru, küresel ve son derece ince membranlı olması koşuluyla kürenin sabit bir dış alanını düzleştirmek için gerekli kuvvet ile doğru orantılıdır. Goldmann ve Schmidt korneanın nihai kalınlığı, rijiditesi ve asferisitesi tarafından indüklenen hataları telafi etmek için iki varsayımda bulunmuşlardır.

İlk varsayım, korneal patoloji yokluğunda SKK'nın 500 mikron ötesinde çok değişmediğidir. İkincisi, korneayı düzleştirmek için iki ana gücün birbirleri ile karşılıklı etkileştiğidir. Göz yaşı filminin yüzey gerilimi tonometre başını korneaya doğru çekerken, korneal rijidite buna karşı koyar. Normal bir korneada (500 mikron kalınlıkta) bu iki gücün birbirini nötralize ettiği varsayımında bulunmuşlardır.⁷⁹

Fakat Von Bahr tarafından yapılan çalışmalar normal populasyon içinde SKK'da çok büyük farklılıklar olduğunu göstermiştir.⁸⁰

1970'lerde Ehlers ve ark.⁴ tarafından yapılan çalışmalar SKK'daki bu değişimlerin aplanasyon ile ölçülen GİB üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

GİB üzerinde SKK'nın etkisini inceleyen birçok çalışmada SKK artışı ile ölçülen GİB'de bir artış olduğu yaygın olarak kabul edilmiştir.⁵

Kornea, kalın ise olduğundan daha yüksek, ince ise olduğundan daha düşük GİB ölçümü elde edilir. Whitacre ve ark.⁶, bu ölçüm farklılıklarının 12 mmHg'ye kadar çıkabildiğini dolayısıyla doğru GİB tesbitinde SKK'nın önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Liu ve Roberts⁷ tarafından, SKK ve ölçülen GİB arasındaki ilişkinin nonlineer yapıda olduğu gösterilmiştir. Ayrıca GİB ölçümünde SKK'nın etkisinin korneanın biyomekanik özelliklerine bağlı olduğu (yumuşak kornealarla karşılaştırıldığında sert kornealı gözlerde SKK'nın etkisinin daha belirgin olduğu) gösterilmiştir.

Son yıllarda SKK'nın GİB ölçümünü etkileyen çeşitli kornea biyomekanik özelliklerinden sadece bir tanesi olduğu ileri sürülmektedir. Bu biyomekanik özellikler korneal vizkosite, elastisite, hidrasyon, bağ dokusu bileşimi ve bölgesel pakimetriyi içermektedir.⁷

Korneal eğrilik yarıçapının (K) da GİB ölçümünü etkilediği bildirilmiştir⁷.

Liu ve Roberts⁷ tarafından, kornea biyomekanik özelliklerinin farklı olması nedeniyle, diğer parametreler (SKK ve K) benzer olsa da, 17 mmHg'ye kadar farklı GİB ölçümlerinin alınabileceği gösterilmiştir.

Kornea biyomekanik özelliklerinin GİB ölçümü üzerine olan etkileri günümüzde halen araştırılmakta olan bir konudur.

2.7.4 SKK ve Kornea Biyomekaniğinin Glokom Gelişimi ve Progresyonunda Rolü

Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması (OHTS)⁸¹ tarafından SKK'sı ince olan gözlerin glokom gelişimi için daha fazla riskli olduğu belirtilmiştir.

Medeiros ve ark.⁸², ince SKK'nın henüz glokomatöz optik nöropati saptanmamış hastalarda görme alanı defekti gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Congdon ve ark.⁸³ ise, düşük KH değerinin de ilerleyici görme alanı kayıplarıyla ilişkili olduğunu saptamıştır.

2.8.ORA

SKK⁴⁻⁶ ve korneal vizkosite, elastisite, hidrasyon, bağ doku bileşimi ve bölgesel pakimetriyi içeren diğer kornea biyomekanik özellikleri⁷, GİB ölçümünü etkileyebilmektedir.

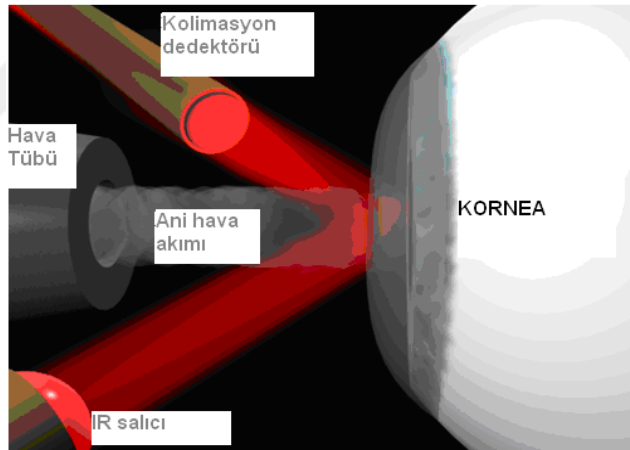
Son yıllara kadar korneanın biyomekanik özelliklerini ölçmek için kullanılan yöntemler, ya in vitro olarak yapılmaktaydı, ya da çok komplike matematiksel hesaplamalar içermekteydi; dolayısıyla bunlar klinisyenler için kullanışlı değildi.

Reichert Oftalmik Cihazlar firması (Depew, New York, ABD), Oküler response analizörü (Ocular Response Analyser) adında bir cihaz geliştirmiştir. Bu cihaz kornea dokusunun biyomekanik özelliklerini değerlendirebilen ve bu özelliklere göre ayarlanmış GİB ölçümü sağlayan yeni bir cihazdır. ORA ile GİBg , GİBkk, KRF ve KH olmak üzere başlıca dört değişken ölçülebilmektedir.

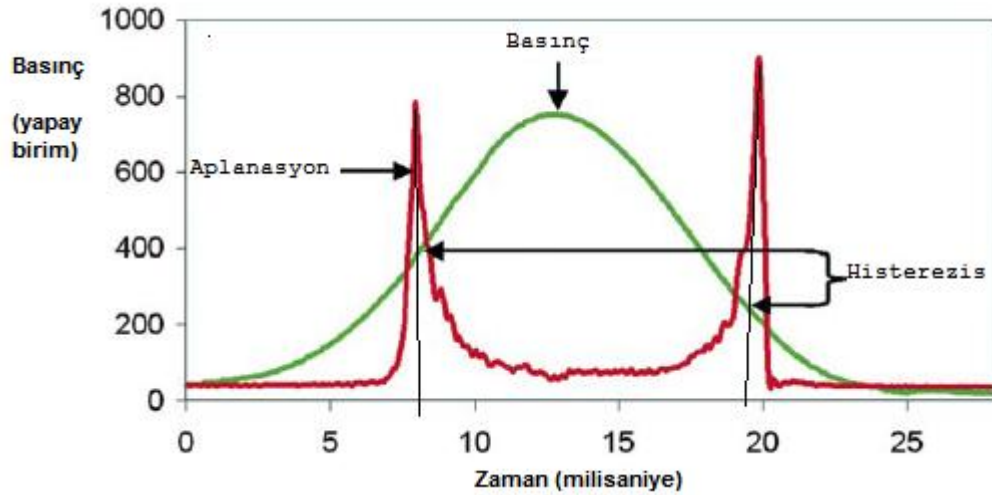
ORA Çalışma Prensibi

ORA cihazı, uygulanan güç ve yer değişimi ilişkisini kullanarak korneanın biyomekanik özelliklerini belirler (Resim-1). Non-kontakt tonometrelerdekine benzer bir ani hava akımı, korneada güç/basınç oluşturmak için kullanılır. Korneanın biyomekanik özelliklerini GİB'den ayırtetmek için ORA cihazı yaklaşık 20 milisaniye içinde iki ölçüm yapar. Bu sürede oküler nabız ve göz pozisyonu gibi değişkenlerin değişmesi söz konusu değildir. ORA ölçümü esnasında, korneanın içeriye doğru hareketine neden olan ince hesaplanmış bir ani hava akımı ile önce birinci

aplanasyon elde edilir, sonrasında kornea konkav hale gelir. Birinci aplanasyondan milisaniyeler sonra hava akımı kesilir ve göze uygulanan basınç simetrik bir şekilde, ters zamanlı olarak azalır. Basınç azalırken korneada ikinci aplanasyon elde edilir ve sonrasında kornea tekrar normal konveks halini alır. Bu 20 milisaniyelik ölçüm esnasında, bir elektro-optik kolimasyon dedektör sistemi korneanın merkezi 3 mm'lik kısmının kurvatürünü izler. Birinci aplanasyon ve ikinci aplanasyon anında, aplanasyon eğrisinin basınç eğrisi ile kesiştiği noktalar tesbit edilir. Bu iki farklı andaki değerler (aplanasyon basınçları), korneanın viskoelastik özelliklere sahip olması nedeniyle, birbirinden farklıdır. Birinci ve ikinci aplanasyon basınçları arasındaki farka kornea histerezi denir.⁷⁸ (Şekil 3)



Resim 1: ORA cihazında ölçüm anının şematik görünümü (IR: kızıl ötesi)



Şekil 3: ORA cihazı işlem sinyalleri

KH, kornea biyomekanik özelliklerinin iyi bir indikatörüdür.

İki aplanasyon basıncının ortalaması, Goldmann ile uyumlu GİB (GİBg) olarak raporlanır. Cihaz ayrıca KH'yi dikkate alarak, korneanın biyomekanik özellikleri ile kompanse edilmiş ikinci bir GİB değeri (GİBkk) daha belirler.

Korneal Rezistans Faktör (KRF), $P1-kP2$ formülünden elde edilir. Burada k sabit bir çarpandır. k sabiti, KH'ye göre SKK ile daha güçlü ilişkili bir parametre geliştirmek için p1 ve p2 ile SKK arasındaki ilişkinin ampirik analizinden elde edilmiştir. KRF, korneanın elastik özelliğini yansıtan ve korneanın toplam direncini ifade eden bir parametre olarak kabul edilmektedir.¹⁷

Kornea sabit faktörü (KKF), GİB'in farmakolojik düşüşünü takiben p1 ve p2 arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucu $[P1 - (P2/1.27)]$ formülünden elde edilmiştir ve $(P1 - kP2)$ formülü için k sabitini belirlemek için kullanılmıştır.⁸⁴

KKF ve KRF farklı yöntemlerle ORA ile elde edilen iki parametre olup, GİB'den kısmen bağımsızdır. Özellikle SKK ile güçlü birliktelik gösterirler. Bu iki parametre korneanın elastik özelliklerini daha iyi yansıtırken; KH, korneanın visküz özelliklerinin iyi bir göstergesidir.¹⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ile Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. göz glokom biriminde Eylül ile Ekim 2010 tarihleri arasında takip edilen 60 PAAG'li tip 2 DM'li olgu (diyabetik grup) ve yaş-cins uyumlu 41 diyabetik olmayan PAAG'li olgu (kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi.

Tüm katılımcılara uygulamaların ayrıntılı açıklamalarını içeren bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutularak, katılımcıların yazılı izinleri alındı.

Tüm olguların sosyodemografik verileri kaydedildi. Anamnezde diyabet, sistemik hipertansiyon ve daha başka bir sistemik hastalık bulunup bulunmadığı, aile öyküsünde glokom olup olmadığı sorgulandı. Daha sonra aşağıdaki işlemler uygulandı.

1. Ayrıntılı göz muayenesi,

a. Otorefraktometri ve otokeratometri

b. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlendirmesi (Snellen eşeli ile)

c. Yarıklı lamba biyomikroskopi ile ön segment bakışı

d. GİB ölçümü (GAT ve ORA ile)

e. Açı muayenesi (üç aynalı Goldmann lensi kullanarak dört kadranda iridokorneal açı değerlendirildi.)

f. Dilatasyonlu fundus bakışı (+ 90 Dioptri lens ile ve tropikamid %1 (Tropamid %1, Bilim İlaç San. ve Tic. AŞ) damlatılarak)

2. Oküler biyometre ile aksiyel uzunluk (AU) ölçümü

3. Ultrasonik pakimetre (UP 1000 Ultrasonic Pachymeter, Nidek Co. Ltd, Japan) kullanılarak SKK ölçümü

4. Görme Alanı testi (Humphrey Systems Field Analyzer Model II 750, Zeiss, USA)

5. OSB topografik analizi Heidelberg Retina Tomografisi III (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) ile

6. RSLT analizi Optik Koherens Tomografi (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile yapıldı.

Snellen eşeli kullanılarak olguların görme keskinlikleri tespit edildi.

Otorefraktometre ile kırma kusurları (SE) ve otokeratometre ile kornea eğrilik yarıçapları (K) belirlendi. Otorefraktometre ile refraksiyon kusurları tespit edilerek uzak ve yakın tashihleri yapılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri belirlendi.

OTI (Ophthalmic Technologies Inc., Toronto, Canada) cihazı kullanılarak aksiyel uzunluk (AU) ölçümü yapıldı.

Oküler Response Analizörü (ORA, Reichert Inc., Depew, NewYork, ABD) ile tüm olgulara ölçüm yapıldı. Oturur konumda hastanın, cihazın yanıp sönen kırmızı ışığına fıkse olması sağlandıktan sonra bir düğmeye basılarak ORA cihazı aktif duruma getirildi. Nonkontakt prob aracılığı ile kornea üzerine hava püskürten cihazın gönderilen sinyali değerlendirilmesiyle elde edilen GİBkk, GİBg, KRF ve KH değerleri kaydedildi. Her hastada dörder kez yapılan ölçümlerden en iyi sinyal değeri (BSV) olan ölçüm değerlendirmede kullanıldı. Eğer kötü kaliteli dalga formları elde edildiyse, onlar silinip yeni bir ölçüm alındı.

GAT (Nikon, Japonya) ile GİB ölçümü fluoressein sodyum 0.8 mg/ml boya (Alcon, Türkiye) kullanılarak yapıldı.

Tüm olgulara SKK ölçümü için bilgi verildikten sonra, topikal anestezi damla (proparacaine, Alcaine, Alcon, Türkiye) uygulandı. Ölçümler, ultrasonik pakimetri (UP 1000 Ultrasonic Pachymeter, Nidek Co. Ltd, Japan) probu kornea merkezine basınç

uygulanmadan yavaşça dokundurularak yapıldı. Alınan 5 ölçümün ortalaması kaydedilerek değerlendirilmedi kullanıldı.

Görme Alanı testi, olgulara test hakkında bilgi verildikten sonra, Humphrey otomatik perimetri cihazı (Humphrey Systems Field Analyzer Model II 750, Zeiss, USA) ile santral 24-2 programı, beyaz zemin üzerinde beyaz uyaran SITA test stratejisi ile yapıldı.

Görme alanı güvenilirlik ölçütleri, yanlış negatif ve pozitif hataların %33'ten az, fiksasyon kaybı oranının %20'den az olması olarak kabul edildi. Güvenilirlik kriterlerine uymayan test sonuçlarında görme alanı muayenesi tekrarlandı. Görme Alanı ile ortalama sapma (MD) ve patern standart sapma (PSS) değerlendirildi.

Konfokal Tarayıcı Lazer Oftalmoskop olarak HRT III (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) cihazı kullanılarak OSB topografik analizi yapıldı.

Olgu alete oturup baş pozisyonu ayarlandıktan sonra, sferik refraksiyon kusurları için alet üzerindeki odaklama ayarları yapılarak görüntü netliği sağlandı. Alet hastanın gözüne 10 milimetreye kadar (kirpiklerin hemen önünde) yaklaştırıldı. Daha sonra yukarı-aşağı ve sağa-sola doğru ince ayarlamalar yapılarak kırmızı laser ışığının tam pupilla ortasında yuvarlak bir halka oluşturması sağlandı. Hastanın nazaldeki parlak yeşil fiksasyon noktasını görmesi sağlanarak uygun görüntüler alındı. HRT III ile görüntü alımı tüm olgularda aynı kişi tarafından yapıldı. Standart sapmanın 40 µm ve altında olduğu imajlar analiz için kullanıldı. OSB kontür çizgisi 6-8 nokta konularak çizildi. Her olgu için DA, CA, RA, CV, RV, CDAR, LCDR, MCD, MxCD, CSM, HVC, MRNFLT ve RNFLCSA optik disk topografik parametreleri değerlendirmeye alındı.

Spectralis HRA+OCT (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) cihazı kullanılarak RSLT analizi yapıldı. RSLT kalınlığı, RSLT

tarama yöntemi ile her kadranda optik diskten eşit uzaklıkta olacak şekilde optik disk merkeze alınarak otomatik olarak ortalama 16, 3.4 mm çaplı ardışık B-taramalar ile ölçüldü. Tüm ölçümlerde iç fiksasyon ışığı kullanıldı. Alt, üst, nazal ve temporal kadrantlardaki RSLT kalınlıkları ile ortalama (global) (tüm kadrantlarının RSLT kalınlık ölçümlerinin toplamının ortalaması) RSLT kalınlığı değerlendirmeye alındı. Tüm ölçümler prospektif olarak tek bir operatör tarafından yapıldı.

Açık ve normal yapıda ön kamara açısı olanlar, tıbbi tedavisiz GİB'i 21 mmHg üzerinde olanlar, tipik glokomatöz optik disk çukurlaşması (cup/disk oranı 0.5'in üzerinde veya iki göz arasındaki cup/disk oranı farkı 0.2'den büyük) olanlar, nöroretinal halkada incelme olanlar, tipik glokomatöz görme alanı defekti (lokalize defekt, parasantral skotom, Bjerrum skotomu, nazal step, temporal sektör defekti, diffüz defekt) bulunanlar, PAAG olarak kabul edildi.

Diyabetik grup olarak 22 erkek, 38 kadın olmak üzere, 60 PAAG'li Tip 2 DM'li hastanın 60 gözü çalışmaya dahil edildi. Glokom birimindeki kontrollere gelen ve aynı gün rutin dahiliye kontrolleri olup HbA1c düzeyleri ölçülmüş olan diyabetik hastalar çalışmaya dahil edildi. PAAG'li diyabetik hastaların çalışmamız ile aynı gün ölçülmüş HbA1c düzeyleri kaydedildi. DM süreleri hastalara sorularak kaydedildi. Hasta grubuna benzer yaş, cins ve sosyodemografik özelliklere sahip çalışmaya dahil edilme kriterlerini yerine getiren 41 diyabetik olmayan olgunun 41 gözü kontrol grubu olarak seçildi. Bu olguların 16'sı erkek, 25'i kadın idi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Kornea ile ilgili patolojisi bulunmayanlar
- Geçirilmiş göz cerrahisi olmayanlar
- ± 5 D içerisinde sferik ve ± 3 D içerisinde silindirik kırma kusuru olanlar

- En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 20/40 veya daha iyi olanlar
- İleri derecede optik ortam opasitesi (ileri katarakt, vitreus opasitesi, kornea opasitesi vb.) olmayanlar
- Glokomatöz optik nöropati dışında optik sinir patolojisine sahip olmayanlar
- Retina ile ilgili patolojisi olmayanlar
- Oküler inflamatuvar hastalığı olmayanlar
- Sistemik bağ dokusu hastalığı olmayanlar, çalışmaya dahil edildi.
- PAAG olguları, Hodap Anderson Pannis (HAP)⁵⁰ kriterleri olarak adlandırılan evreleme sistemine göre görme alanı parametreleri dikkate alınarak sınıflandırıldı. Çalışmaya erken evre glokomu olan hastalar dahil edildi.

İstatiksel Yöntem

Veriler SPSS Version 11.5 programında analiz edildi. Parametrik varsayımların sağlandığı veri setlerinde diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmalarda t testi kullanıldı. Parametrik varsayımların sağlanmadığı veri setlerinde diyabetik ve diyabetik olmayan gruplara ilişkin veri karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri, veri setlerinde parametrik varsayımlar sağlanıyorsa Pearson korelasyon katsayısı ile, parametrik varsayımlar sağlanmıyorsa Spearman Korelasyon katsayısı kullanılarak incelendi. Veriler %95 anlamlılık düzeyinde test edildi. (P=0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.)

4. BULGULAR

Çalışmaya 38'i erkek (% 37.6), 63'ü kadın (% 62.4) olmak üzere 101 olgunun 101 gözü dahil edildi. Ortalama yaş 58 ± 7.49 yılı. Diyabetik grup olarak 22'si (% 36.7) erkek, 38'i (% 63.3) kadın olmak üzere 60 olgunun 60 gözü seçildi. Bu olguların yaş ortalaması 59.13 ± 7.37 yıl olarak saptandı. Kontrol grubunu 16'sı (% 39) erkek, 25'i (% 61) kadın olmak üzere 41 diyabetik olmayan olgunun 41 gözü oluşturmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 58.54 ± 7.74 yılı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Diyabetik grup ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo 1 ile özetlenmiştir.

Tablo 1: Diyabetik ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet özellikleri

		Kontrol (n=41)	Diyabetik (n=60)	p
Yaş (yıl) Ort $\pm$ SD		58.54 ± 7.74	59.13 ± 7.37	0.696
Cinsiyet	Kadın n (%)	25 (61.0)	38 (63.3)	0.975
	Erkek n (%)	16 (39.0)	22 (36.7)	

SD= Standart Deviasyon; ort: ortalama; n= olgu sayısı; p= istatistiksel anlamlılık

Diyabetik ve kontrol gruplarının SE değerleri, AU değerleri, K değerleri, SKK değerleri, GİB ölçüm değerleri, MD ve PSS değerleri açısından aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2’de diyabetik grup ve kontrol grubunun SE, AU, K, SKK, GİB, MD, PSS değerleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 2: Diyabetik ve kontrol gruplarının SE, AU, K, SKK, GİB, MD, PSS değerleri karşılaştırılması

	Diyabetik grup (n = 60)			Kontrol grubu (n = 41)			p
	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca	Aralık	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca	Aralık	
SE (D)	0.15 $\pm$ 1.43	0.06	(-4.62/4)	-0.23 $\pm$ 1.81	-0.12	(-5/ 2.87)	0.26
AU (mm)	22.85 $\pm$ 0.82	22.91	(21.06/24.72)	23.10 $\pm$ 0.95	23.15	(20.88/ 25)	0.15
K (D)	7.69 $\pm$ 0.26	7.64	(7.29/ 8.48)	7.72 $\pm$ 0.28	7.67	(7.13/ 8.50)	0.61
SKK (μ m)	544.72 $\pm$ 31.45	544.50	(465/624)	538.59 $\pm$ 36.65	534	(464/ 607)	0.37
GAT GİB (mm Hg)	15.03 $\pm$ 3.07	14	(8 /25)	13.98 $\pm$ 3.08	14	(7/20)	0.18
GİBg (mm Hg)	17.61 $\pm$ 4.20	17.75	(11.3/29.3)	15.98 $\pm$ 4.34	16.30	(7.6/ 25.9)	0.06
GİBkk (mm Hg)	18.93 $\pm$ 3.97	18.55	(11.2/29.3)	18.05 $\pm$ 3.94	18.40	(11.3/27.9)	0.27
MD	-3.35 $\pm$ 1.63	-3.06	(-7.38/ -0.73)	-3.42 $\pm$ 1,83	-3.08	(-7.18/ -0.41)	0.83
PSS	2.96 $\pm$ 1.21	2.68	(1.34/ 6.49)	3.15 $\pm$ 1.34	3.10	(1.28/ 7.93)	0.45

D: Diyoptri; mm: milimetre; SE: Kırma kusuru; AU: Aksiyel uzunluk; K: Kornea eğrilik yarıçapı;

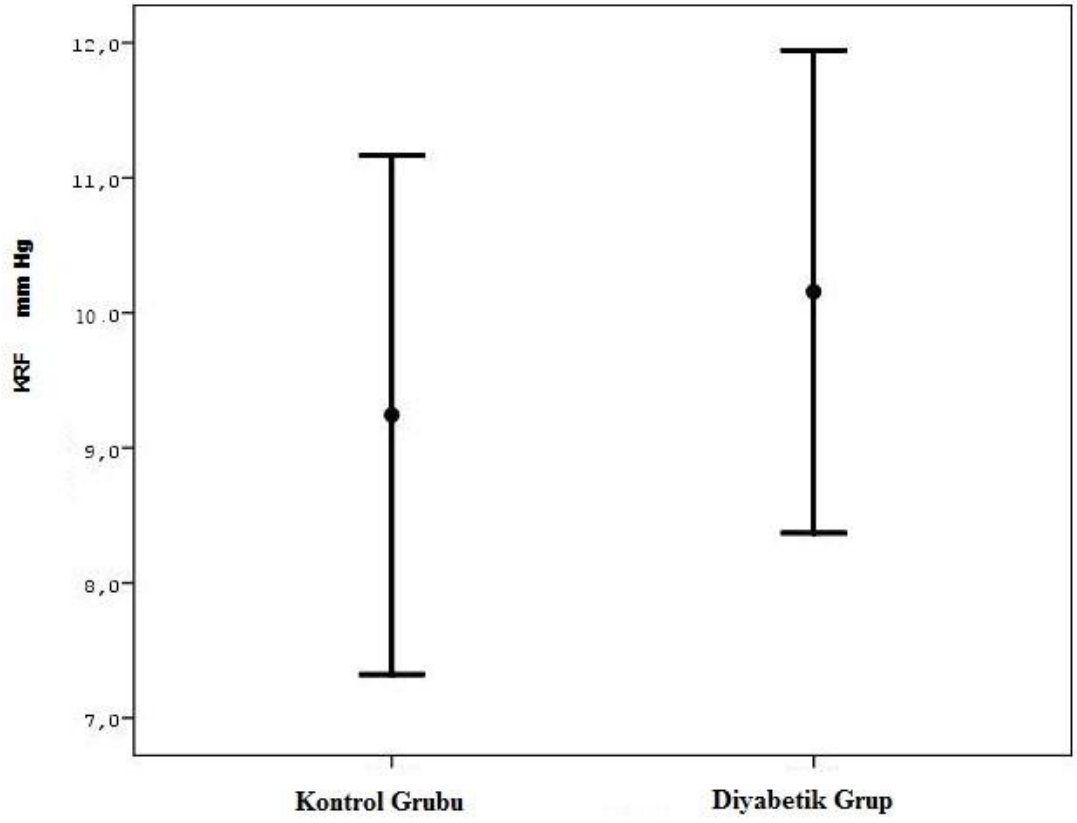
SKK: Santral kornea kalınlığı; GAT GİB: Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı

GİBg: Goldmann ile uyumlu göz içi basıncı; GİBkk: Kornea düzeltmeli göz içi basıncı; MD: Ortalama sapma; PSS: Patern standart sapma

Diyabetik ve kontrol gruplarının KH ve KRF ölçümleri karşılaştırıldı. Diyabetik grupta KH değeri kontrol grubuna göre biraz artmış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.11$). Diyabetik grupta KRF değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı ($p=0.016$). Diyabetik ve kontrol gruplarının KH ve KRF değerleri karşılaştırılması tablo 3 ile gösterilmiştir. Diyabetik grup ve kontrol grubunda KRF için ortalama standart sapma grafiği şekil 3 ile gösterilmiştir.

Tablo 3: Diyabetik ve kontrol gruplarının KH ve KRF değerleri karşılaştırılması

	Diyabetik grup (n = 60)			Kontrol grubu (n = 41)			p
	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca	Aralık	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca	Aralık	
KH (mm Hg)	9.35 $\pm$ 1.49	9.50	(6.1-12.3)	8.86 $\pm$ 1.52	8.70	(5.7 - 12)	0.11
KRF (mm Hg)	10.15 $\pm$ 1.78	10.20	(6.3 - 13.5)	9.24 $\pm$ 1.92	9.30	(5.3 - 13)	0.016

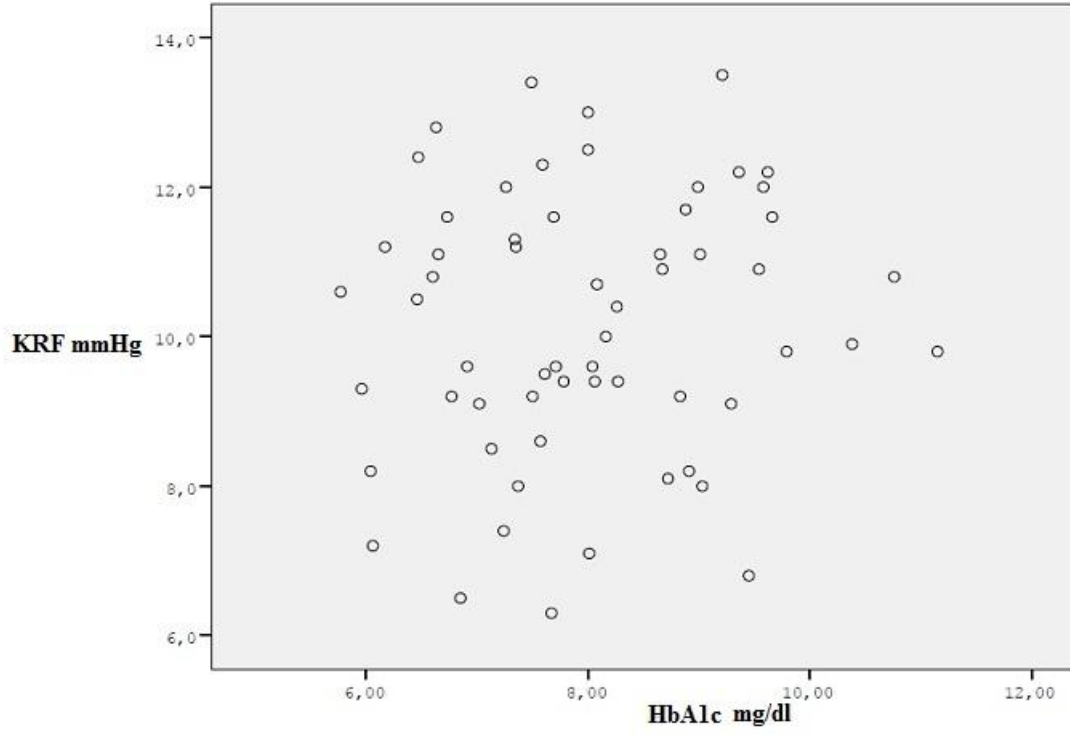


Şekil 4: Diyabetik grup ve kontrol grubunda KRF için ortalama standart sapma grafiği (çubuklar ± 1 standart sapma (SD)'yi göstermektedir.)

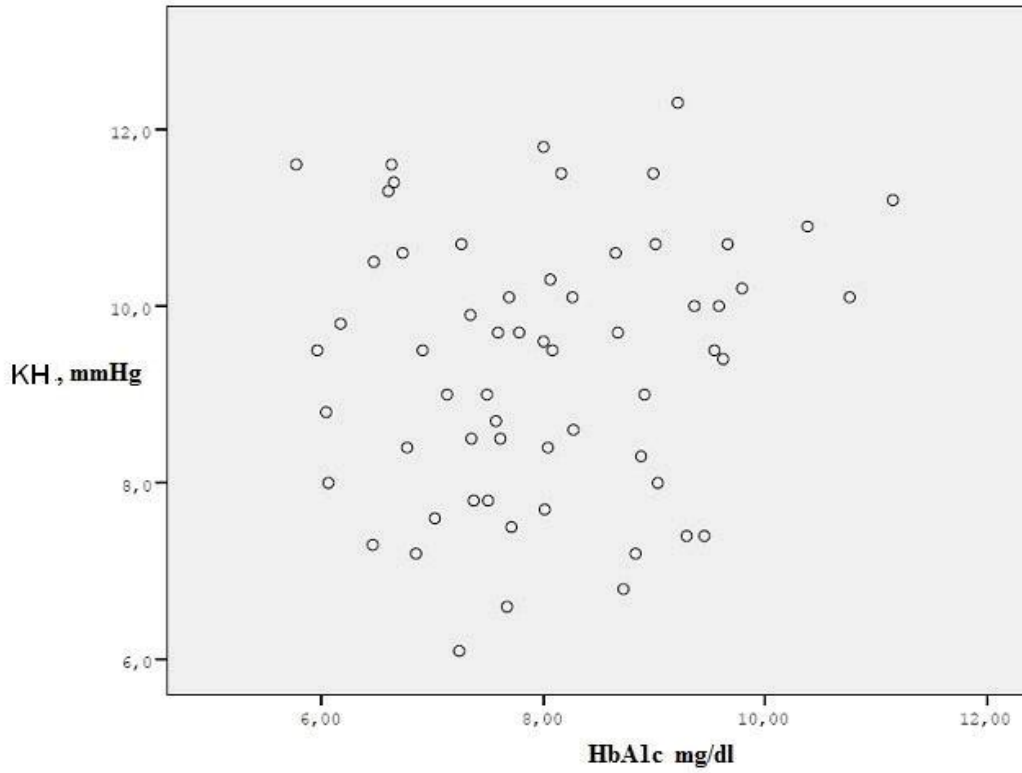
Diyabetik olguların dahil edildiği korelasyon analizlerinde KRF ve KH ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4) (Şekil 5 ve 6).

Tablo 4: Diyabetik olguların KH ve KRF ölçümleri ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyi korelasyonu

	Diyabet süresi		HbA1c	
	r	p	r	p
KRF	0.116	0.379	0.110	0.403
KH	-0.067	0.609	0.126	0.338



Şekil 5: KRF ile HbA1c korelasyonu (r = 0.110, p= 0.403)



Şekil 6: KH ile HbA1c korelasyonu ($r = 0.126$, $p= 0.338$)

HRT III'ün standart 13 parametresi istatistiksel analiz için kullanıldı. Diyabetik ve kontrol gruplarının HRT III parametreleri karşılaştırması Tablo 5 ile gösterilmiştir. Diyabetik ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada RA ve RV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 5). Diyabetik grupta RA ve RV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 5). İki grup arasında diğer standart HRT parametreleri yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunamadı (Tablo 5).

Tablo 5: Diyabetik ve kontrol gruplarının HRT parametrelerinin karşılaştırılması

	Diyabetik grup (n = 60)			Kontrol grubu (n = 41)			p
	Ortalama±SD	Ortanca	Aralık	Ortalama±SD	Ortanca	Aralık	
DA(mm ²)	2.39 ± 0.51	2.39	(1.37-0.70)	2.31 ± 0.42	2.26	(1.62-3.80)	0.36
CA(mm ²)	0.75 ± 0.44	0.73	(0.00-0.97)	0.83 ± 0.40	0.81	(0.17-2.00)	0.38
RA (mm ²)	1.63 ± 0.42	1.63	(0.67-0.60)	1.47 ± 0.28	1.42	(0.84-2.06)	0.037
CV (mm ³)	0.21 ± 0.17	0.18	(0.00-0.79)	0.25 ± 0.18	0.22	(0.02 - 0.91)	0.18
RV(mm ³)	0.46 ± 0.20	0.43	(0.07-0.04)	0.36 ± 0.10	0.35	(0.20-0.67)	0.02
CDR	0.30 ± 0.15	0.32	(0.00-0.64)	0.34 ± 0.13	0.35	(0.09 - 0.64)	0.16
LCDR	0.53 ± 0.15	0.56	(0.03-0.80)	0.57 ± 0.11	0.59	(0.30 - 0.80)	0.19
MCD (mm)	0.27 ± 0.10	0.29	(0.03-0.57)	0.29 ± 0.11	0.29	(0.11-0.56)	0.33
MxCD(mm)	0.70 ± 0.21	0.71	(0.12-0.27)	0.75 ± 0.22	0.83	(0.37 - 1.29)	0.26
CSM	-0.15 ± 0.08	-0.13	(-0.39-0.02)	-0.15 ± 0.07	-0.16	(-0.30 - 0.03)	0.44
HVC(mm)	0.46 ± 0.18	0.43	(0.2-1.2)	0.41 ± 0.12	0.39	(0.2 - 0.8)	0.18
MRNFLT(mm)	0.25 ± 0.09	0.26	(0.01-0.56)	0.23 ± 0.07	0.23	(0.12 - 0.45)	0.23
RNFLCSA(mm ²)	1.38 ± 0.57	1.42	(0.04-0.20)	1.24 ± 0.35	1.21	(0.57 - 2.41)	0.12

SD : Standard sapma; n: olgu sayısı; Ort: ortalama; DA : disc area; CA =:cup area; RA : rim area; CV :cup volume; RV : rim volume; CDR: cup/disc area ratio; Lcdr: lineer cup disc ratio; MCD : mean cup depth; MxCD : maximum cup depth; CSM : cup shape measure; HVC : height variation contour; MRNFLT : mean retinal nerve fiber layer thickness; RNFLCSA : RNFL cross-sectional area; p: istatistiksel anlamlılık

Diyabetik olguların ortalama diyabet süresi $110,75 \pm 69,07$ ay idi. Diyabetik olguların ortalama HbA1c düzeyi $7,99 \pm 1,25$ mg/dl idi. Diyabetik grupta, diyabet süresi ve HbA1c düzeyi ile HRT parametreleri arasında ilişki araştırıldı. Diyabet süresi ile HRT parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6). HbA1c düzeyi ile HRT parametrelerinden DA, CA, CV ve CSM arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Diyabetik grupta HRT parametreleri ile diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi

	Diyabet süresi		HbA1c	
	r	p	r	p
DA (mm²)	0.155	0.236	0.348	0.006
CA (mm²)	0.099	0.453	0.354	0.006
RA (mm²)	0.031	0.815	0.128	0.330
CV (mm³)	-0.047	0.719	0.317	0.014
RV (mm³)	0.034	0.797	-0.006	0.962
CDR	0.060	0.647	0.198	0.129
LCDR	-0.023	0.861	0.216	0.097
MCD (mm)	-0.033	0.805	0.192	0.141
MxCD (mm)	-0.115	0.381	0.072	0.583
CSM	0.187	0.152	0.319	0.013
HVC (mm)	0.090	0.495	0.020	0.882
MRNFLT (mm)	0.072	0.583	0.039	0.766
RNFLCSA (mm²)	0.027	0.838	0.081	0.538

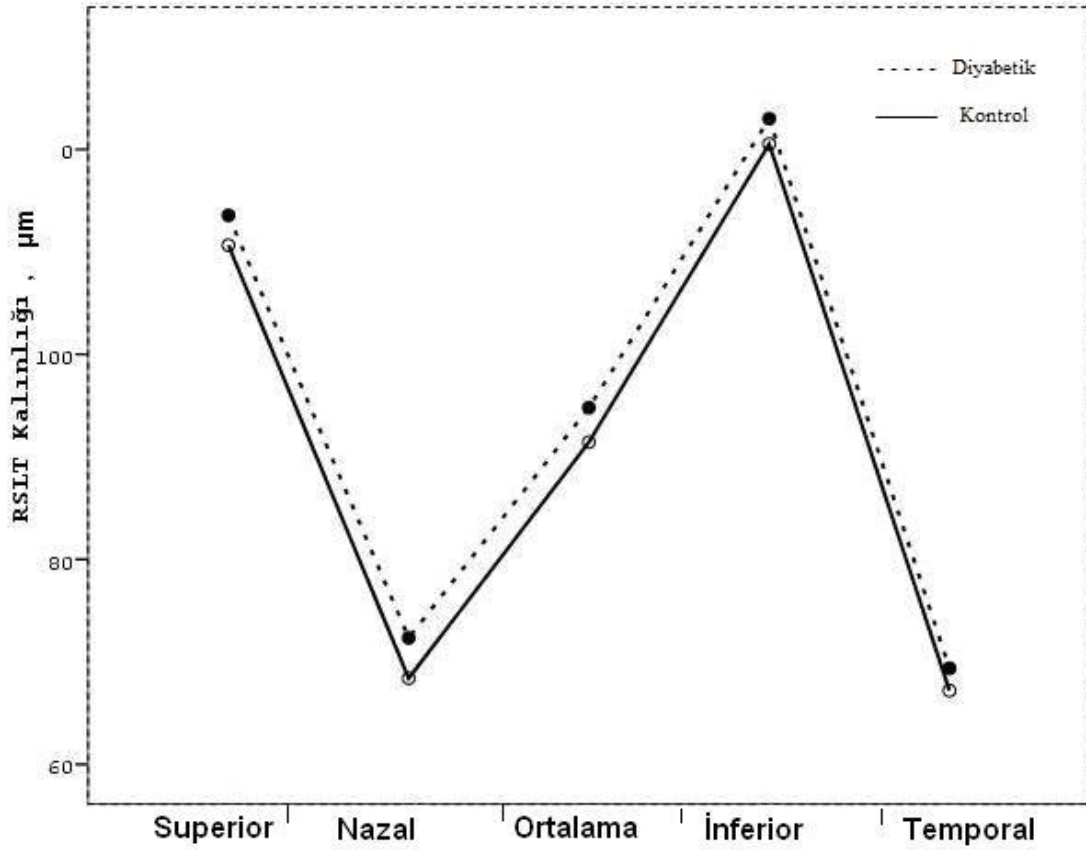
Olgular ortalama RSLT kalınlık değerleri ve dört kadran RSLT kalınlık değerleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 7). Ortalama RSLT kalınlık değerleri açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Diyabetik grup ve kontrol grubu arasında ortalama RSLT kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P=0.117$). Ortalama kalınlık parametresinin ortalama değeri diyabetik grupta $94.80 \pm 10.65 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $91.44 \pm 10.24 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü (Şekil 7) (Tablo 7).

Olguların kadran olarak sinir lifi kalınlıkları incelendiğinde; süperior kadran sinir lifi kalınlığı açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($P=0.393$). Ortalama süperior kadran sinir lifi kalınlığı, diyabetik grupta $113.57 \pm 16.85 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $110.66 \pm 16.55 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü (Şekil 7) (Tablo 7).

Nazal kadran sinir lifi kalınlık değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($P=0.146$). Ortalama nazal kadran sinir lifi kalınlığı, diyabetik grupta $72.33 \pm 13.46 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $68.39 \pm 13.02 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü (Şekil 7) (Tablo 7).

İnferior kadran sinir lifi kalınlık değerleri incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($P=0.499$). Ortalama inferior kadran sinir lifi kalınlığı, diyabetik grupta $123.08 \pm 19.05 \mu\text{m}$, kontrol grubunda ise $118.95 \pm 19.40 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü (Şekil 7) (Tablo 7).

Temporal kadran sinir lifi kalınlık değerleri açısından da gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($P=0.287$). Ortalama temporal kadran sinir lifi kalınlığı, diyabetik grupta 69.37 ± 10.34 μm , kontrol grubunda ise 67.20 ± 9.51 μm olarak ölçüldü (Şekil 7) (Tablo 7).



Şekil 7: Diyabetik grup ve kontrol grubunda RSLT kalınlık değerleri (μm)

Tablo 7: Diyabetik grup ve kontrol grubunda RSLT kalınlığının karşılaştırılması

	Superior (μm)	Nazal (μm)	Ortalama (μm)	Inferior (μm)	Temporal (μm)
Diyabetik grup	113.57 ± 16.85	72.33 ± 13.46	94.80 ± 10.65	123.08 ± 19.05	69.37 ± 10.34
Kontrol grubu	110.66 ± 16.55	68.39 ± 13.02	91.44 ± 10.24	118.95 ± 19.40	67.20 ± 9.51
p değeri	0.393	0.146	0.117	0.499	0.287

Diyabetik grupta dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 8). Diyabetik grupta nazal kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı (Tablo 8).

Tablo 8: Diyabetik grupta diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri ile RSLT kalınlıkları korelasyonu

	Diyabet süresi		HbA1c	
	r	p	r	p
Superior	0.196	0.133	0.177	0.177
Nazal	-0.066	0.618	0.325	0.011
Ortalama	0.162	0.216	0.292	0.024
Inferior	0.084	0.524	0.236	0.069
Temporal	0.083	0.526	0.136	0.300

5. TARTIŞMA

Diyabetin insan korneası üzerine morfolojik, metabolik, fizyolojik ve klinik yönden önemli etkileri olabilmektedir.⁸ Diyabetik hastaların kornealarında epitel, stroma ve endotel tabakalarında kronik anormal glikoz metabolizması tarafından indüklenen korneal değişiklikler bildirilmiştir.⁹⁻¹³

Glukoz, AGEs yardımı ile kollajen çapraz bağlama ajanı olarak davranabilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonu (Maillard reaksiyonu) ileri glikozilasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşumu ile sonuçlanmaktadır. AGEs'in kollajen proteinlerinde birikmesi ise kovalent çapraz bağlantı bağlarının oluşumuna yol açmaktadır.¹⁴⁻¹⁶ Bu durum kornea kalınlık artışına ve kollajenin sertleşmesi gibi biyomekanik değişikliklere yol açabilmektedir.¹⁴⁻¹⁶

Diyabetin kornea biyomekaniği üzerinde etkisini değerlendiren az sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte PAAG'li olgularda bu etkiyi değerlendiren çalışmalar daha da nadir bulunmaktadır.

Kotecha ve ark.⁸⁵'nin 61 diyabetik olgu ve 123 diyabetik olmayan normal olgunun kornea biyomekanik özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, diyabetik olguların KRF değerleri diyabetik olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada gruplar arasında SKK veya KH ölçümlerinde anlamlı bir farkın tespit edilmediği bildirilmiştir. Goldich ve ark.⁸⁶, diyabetik hastalarda normal sağlıklı kontrollere göre KH, KRF ve SKK değerlerini anlamlı düzeyde yüksek saptadıklarını bildirmişlerdir. Şahin ve ark.⁸⁷ ise diyabetik hastalarda normal sağlıklı kontrollere göre KH'yi anlamlı düzeyde düşük tespit ettiklerini; SKK'yı anlamlı düzeyde yüksek saptadıklarını bildirmişlerdir. Gruplar arasında KRF'de anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Castro ve ark.⁸⁸, 44 PAAG'li hastanın 74 gözünde ORA

kullanarak kornea viskoelastisitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, diyabetik olgularda KH'yi diyabetik olmayan olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. alışmalarında diyabetik grup ve kontrol grubu arasında SKK'da anlamlı düzeyde fark saptamamışlardır. KRF ise değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda PAAG'li olgularda diyabetik gözlerde diyabetik olmayan gözlere göre KRF'yi anlamlı derecede yüksek tespit ettik. SKK ve KH değerlerinin diyabetik gözlerde kontrollere göre daha yüksek olduğunu belirledik fakat SKK ve KH açısından diyabetik grup ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamadı. Çalışmamız Kotecha ve ark.⁸⁵'nin çalışması ile uyumludur. Castro ve ark.⁸⁸ ise PAAG'li hastalarda KRF'yi değerlendirmemişlerdir. şahin ve ark.⁸⁷, diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında KRF'de anlamlı fark bulamamışlardır ve bu bulgu için tam bir açıklama bulamadıklarını belirtmişlerdir ve bu bulgunun daha fazla araştırılması gerektiğini ifade etmişlerdir.

Bilgilerimize göre çalışmamız PAAG'li diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında KRF'yi karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda KRF, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu veri Goldich ve ark.⁸⁶'nin çalışması ile uyumludur. Ayrıca diyabetik hastalarda artmış kan glikoz konsantrasyonunun korneal hidrasyon kontrolünün bozulması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁸⁹ KRF, GİB'den kısmen bağımsızdır ve daha çok korneanın sertliği ile ilişkili olarak geliştirilmiş bir parametredir. KH ise ağırlıklı olarak korneanın viskz özelliklerini temsil eder.^{17,78} Ancak sertlik ve viskoelastisite direkt olarak ilişkili değildir ve doku yapısındaki değişiklikler her iki parametrede bağımsız değişikliklere yol açabilmektedir.⁹⁰ Korneal hidrasyon, kornea epiteli üzerinde de bulunan fakat ağırlıklı olarak kornea endoteli üzerinde lokalize, etkin bir sıvı pompa mekanizması ile sabit bir düzeyde tutulmaktadır.⁷⁴ Korneanın şeffaf yapısı, stromadaki düzgün kollajen yapı

ve kornea endotelinin etkin pompa fonksiyonu ile sağlanmaktadır. Korneanın hidrasyon kontrolünün diyabetik hastalarda yetersiz görüldüğü bildirilmektedir.^{89,91} Kornea hidrasyon değişiklikleri de kornea biyomekaniğini etkilemektedir.⁷ Glikoz ile indüklenen kollajen çapraz bağlama sonucu kornea kollajeninin sertleşmesi, korneanın kalınlaşması nedeniyle olduğundan yüksek ölçülen GİB'i daha da artırabilmektedir. Bu ilave GİB artışı etkisi, korneal kollajen çapraz bağlamanın deneysel olarak gözleendiği yakın zamandaki bir çalışmada tanımlanmıştır.⁹² Pnömotometre ve Tono-pen kullanılan bu çalışmada her iki cihaz ile kollajen çapraz bağlama sonrası GİB, çapraz bağlama öncesindeki ölçülen değerden iki kat daha yüksek olarak ölçülmüştür.

Liu ve Roberts⁷, GAT ile yapılan GİB ölçümleri üzerinde, diğer parametreler (SKK ve K) benzer olsa da korneanın elastikiyet değişiminin 17 mmHg'ye kadar bir GİB ölçüm hatasına neden olabileceğini göstermiştir.

Liu ve Roberts⁷, ayrıca kornea sertliğindeki artışın kalınlık artışına ilave olarak ve kalınlık artışından bağımsız olarak GAT ile ölçüldüğünde GİB'in olduğundan daha yüksek ölçümüne sebep olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda PAAG'li diyabetik grupta kontrol grubuna göre SKK'da bir artışa eğilim olmakla birlikte diyabetik grup ve kontrol grubu arasında SKK için anlamlı fark bulunmamasına rağmen, KRF'nin anlamlı artışı, SKK'dan bağımsız olarak diyabetik hastalarda olduğundan daha yüksek GİB ölçülmesine neden olabilir. Çalışmamızda hastalar glokom için tıbbi tedavi aldıklarından GİB'ler diyabetik grup ve kontrol grubu arasında karşılaştırmada göz önünde bulundurulmamıştır. Eğer diyabetik hastalarda GİB'in aslında daha düşük olabileceği olasılığı dikkate alınırsa GİB'e bağlı optik sinir hasarı için gerekli eşiğe ulaşamamış olabilir.

Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması (OHTS)⁸¹ tarafından SKK'sı ince olan gözlerin glokom gelişimi için daha fazla riskli olduğu belirtilmiştir. Medeiros ve ark.⁸², ince SKK'nın henüz glokomatöz optik nöropati saptanmamış hastalarda görme alanı defekti gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Congdon ve ark.⁸³ ise düşük KH değerinin de ilerleyici görme alanı kayıplarıyla ilişkili olduğunu saptamıştır.

Çalışmamızda PAAG'li olgularda diyabetik grupta, kontrol grubuna göre SKK ve KH değerleri daha yüksek olarak belirlenmiş olmasına rağmen diyabetik grup ve kontrol grubu arasında SKK ve KH açısından fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır. Fakat diyabetik hastalarda KRF artışının sergilediği kornea sertliğindeki artışın, kalınlık artışından bağımsız⁷ olarak, olduğundan yüksek GİB ölçümüne sebep olabildiği kabul edilirse çalışmamız, diyabetin açık açılı glokoma ilerlemede koruyucu rolü olabileceğini destekleyebilir. Ancak bu öneri tıbbi tedavi almayan PAAG'li diyabetikler ve diyabetik olmayan kontrol grubu ile yapılacak çalışmalarla gözlenmelidir. Kotecha ve ark.⁸⁵, diyabetik hastalarda korneada sertleşmeye rağmen diyabetik olmayan hastalara göre daha düşük GİB saptamıştır.

Çalışmamızda KRF PAAG'li diyabetik hastalarda anlamlı düzeyde artarken SKK'da gruplar arasında anlamlı fark yoktu; sonuçlarımız diyabetiklerde korneanın hidrasyon kontrolünün bozulabilmesiyle birlikte diyabetin korneanın materyal özelliklerinde değişikliğe neden olabileceğini de düşündürmektedir.

Bu çalışmada KH, diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte artış eğilimindeydi. Bu artış eğilimi Kotecha ve ark.⁸⁵'nin bulgularıyla uyumludur. Goldich ve ark.⁸⁶'nin bulgularını destekleyebilir fakat Şahin ve ark.⁸⁷ bildirileri ile çelişmektedir. Şahin ve ark.⁸⁷, diyabetik hasta gözlerinde diyabetik olmayanlara göre anlamlı düşük KH bildirmişlerdir. Diyabetin korneal hidrasyon bozukluklarıyla ilişkili olabildiği⁸⁹ kabul edilirse belki bu veri SKK'da

ölçülebilen herhangi bir değişiklik olmadan önce korneal hidrasyondaki ince değişikliklerin KH'yi etkileyebileceğini yansıtabilir.

Ayrıca bildiğimiz kadarıyla PAAG'li olgularda diyabet süresi ve HbA1c ile KH ve KRF arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlayamadık.

Kotecha ve ark.⁸⁵, diyabetik grupta KH ve KRF'yi oküler parametrelerden K ve AU ile ilişkili bulmamıştır. KH ve KRF'yi, yaşla negatif ilişkili, SKK ile pozitif ilişkili bulmuştur. Diyabet süresi ve HbA1c ile KH ve KRF arasında bir ilişki tespit edememişlerdir. Şahin ve ark.⁸⁷, diyabetik ve kontrol grubu arasında, oküler parametrelerden K ve AU için anlamlı fark saptamamışlardır. Ayrıca Şahin ve ark.⁸⁷, HbA1c ve diyabet süresinin KH ve KRF üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda diyabetik grup ve kontrol grubu arasında, oküler parametrelerden K ve AU için anlamlı fark saptamadık. Diyabet süresi ve HbA1c ile KH ve KRF arasında bir ilişki tespit edemedik. Bu bulgular Kotecha ve ark.⁸⁵'nin ve Şahin ve ark.⁸⁷'nin bulgularıyla uyumludur. Bu sonuç, diyabet süresi ve metabolik kontrolünün kornea biyomekanik özelliklerini etkileyebileceğini göstermektedir.

Sonuçlarımız PAAG'li olgularda diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre KRF ile sergilenmiş olarak korneal sertlik artışı ile ilişkili olabilen kornea biyomekanik değişikliklerini düşündürmektedir. Diyabetin süresi ve uzun dönem zayıf glikoz kontrolünün kornea biyomekanik özellikleri üzerindeki etkisini değerlendirecek ve bu durumların diyabetik hastalarda yapılan GİB ölçümlerinin doğruluğu üzerindeki etkilerini belirleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

DM'nin retinal nöronlarda yaptığı patolojik değişikliklerin mekanizması son derece karmaşıktır. DM; vasküler, glial, mikrogial hücreler ve nöronlar dahil çeşitli retina hücre tiplerini etkilemektedir.¹⁸

Klinik olarak diyabetik retinal vaskülopatinin başlangıcından önce nöroglial elemanların tutulumu bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.¹⁹⁻²¹ Barber ve ark.¹⁹, diyabetli insanlarda retina nöral hücrelerinde apoptotik (TUNEL pozitif) hücre sayısının arttığını göstermiştir. RGH'nin sayısında anlamlı bir azalmanın saptanması; iç pleksiform ve iç nükleer tabaka kalınlığında azalmanın belirlenmesi nedeniyle, retinadaki apoptotik hücrelerin muhtemelen ganglion hücreleri ve diğer nöronları kapsadığını ileri sürmüşlerdir. Hammes ve ark.²², deneysel bir diyabet modelinde diyabetin RGH'de ve Müller hücrelerinde apoptozisi indüklediğini göstermiştir. RGH'de apoptozisi uyarıcı "promoting" faktörlerin diyabette sensöryel retinada arttığı ve diyabetik gözlerde RGH ölümünün daha erken meydana geldiği bildirilmiştir.²³

Hayvan çalışmalarında diyabetik hayvanlarda büyük ve orta boy RGH'de retrograd aksonal transportta bir bozulma ve büyük optik sinir liflerinin kesit boyutunda bir azalma tespit edilmiştir. Büyük ve orta boy RGH'de retrograd aksonal transporttaki bozulmanın optik sinir tutulumundan önce olduğu belirtilmiştir.^{24,25} Diyabet hastalarında iskeminin, azalmış protein sentezinin ve yüksek sorbitol seviyelerinin periferik nöron hasarına neden olabileceği bildirilmiştir.²⁶ Amano ve ark.²⁷ kribriiform plakalarda ve optik sinir damarları çevresinde hızlanmış AGEs birikiminin optik nöropati gelişimine katkıda bulunabileceğini bildirmiştir.

Retinada görünür morfolojik değişiklik göstermeyen DM'li hastalarda fonksiyonel görme defektleri oluşabilmektedir. Kurtenbach ve ark.⁹³, diyabetik retinopatisi olmayan DM hastalarında, iç retinal bölgenin fonksiyonel bozulmasının sonucu olarak mavi-yeşil renk ayırımında bozulma olduğunu göstermişlerdir. Diyabetli hastalarda psikofiziksel incelemelerde kontrast sensitivite azalması^{94,95}, renk görme bozulması⁹⁶, anormal karanlık adaptasyonu⁹⁷ tespit edilmesi ve elektrofizyolojik

yöntemlerle VEP anormalliklerinin⁹⁸ saptanması optik sinir disfonksiyonunu göstermektedir.

DM'de RSLT kalınlığının değerlendirilmesi için yapılmış bazı klinik çalışmalar mevcuttur. Chihara ve ark.⁹⁹, yeşil filtre fotoğrafları kullandıkları çalışmalarında tip 2 DM'li hastalarda fokal RSLT defektleri ve normal bir fundus bildirmişlerdir. Diyabetik retinopati düzeyi, yüksek sistolik kan basıncı ve ileri yaşın RSLT defekti gelişimi için risk teşkil ettiğini ancak görme düzeyi, disk büyüklüğü, aksiyel uzunluk ve HbA1c düzeyinin RSLT kaybı ile ilişkili olmadığını bildirmiştir. RSLT defekti ve ileri yaş veya sistolik kan basıncı arasındaki pozitif ilişkinin, bu defekt ve vasküler olay arasında yakın bir ilişki olabileceğini düşündüğünü belirtmiştir. Diyabetik mikroanjiopati ve kan reolojisindeki değişiklikler ve trombosit disfonksiyonu diyabetli hastalarda OSB' de vasküler olayların sıklığında artışa neden olabilmektedir. Chihara ve ark.⁹⁹, ayrıca HbA1c değerlerinin sinir lifi kaybı yüksek insidansı ile korele olmadığını belirtmiştir. Ancak çalışmalarında diyabetli hastaların iyi kontrollü olduğunu ve muayene esnasındaki HbA1c değerlerinin hastaların diyabetik retinopati şiddetini yansıtmadığını bildirmişlerdir.

RSLT fotoğrafları kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada da juvenil DM'li hastalarda fokal kayıp tespit edilmiştir.¹⁰⁰

Lopes de Faria ve ark.¹⁰¹, diyabetik retinopati klinik bulguları olmayan hastalarda, tarayıcı laser polarimetri (SLP) kullanarak RSLT defektinin olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında, retinopatisi olmayan tip 1 DM'li hastalarda (12 olgu) normal kontrol grubuna (12 olgu) göre retina superior kadranınin daha düşük sinir lifi retardasyon ölçümleri gösterdiğini fakat diğer kadrarlarda iki grup arasında SLP parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmadığını saptamışlardır. Superior kadranda tespit ettikleri düşük retina sinir lifi retardasyon

ölçümlerinin bu kadranda retina sinir lifi kaybını düşündürdüğünü belirtmişlerdir. Bu kadranda saptadıkları sinir lifi kayıplarının superior temporal kadranda bildirilen yetersiz vasküler reaktivite ve perfüzyon¹⁰² ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir.

Skarf¹⁰³ ise Lopes de Faria ve ark.¹⁰¹'nin çalışmasında diyabetik hastaların küçük bir örneğinin değerlendirildiğini bildirmiş ve prospektif klinik çalışmaların yapılması gerektiğini belirtmiştir ve diyabette RSLT incelmesinin erken saptanmasında SLP'nin yararının abartılmaması gerektiğini belirtmiştir.

Özdek ve ark.¹⁰⁴ tarafından SLP kullanılarak yapılan, DM'nin, diyabetik retinopatinin ve kan glukoz düzeyinin RSLT kalınlığı üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, 1. grupta diyabetik olup, diyabetik retinopatisi olmayan hastaları kan şekeri regülasyonu iyi olan ve olmayan olarak ikiye ayırmışlar, 2. grupta nonproliferatif diabetik retinopati (NPDR) olan hastaları, 3. grupta ise sağlıklı kontrol grubunu oluşturan hastaları çalışmalarına dahil etmişlerdir. Araştırmacılar ortalama RSLT kalınlığının, NPDR grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha ince olduğunu, kan şekeri regülasyonu iyi olan grupta ise ortalama RSLT kalınlığı ve superior segment retardasyon ölçümlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediğini saptamışlardır. Regule olmayan diyabetik grup ve NPDR grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre superior segment retardasyon ölçümlerini anlamlı daha düşük saptamışlardır. Retinopatisi olmayan diyabetik olgularda metabolik kontrolün bozulması ve diyabetik retinopatinin gelişimi ile RSLT kalınlığının azalma eğiliminde olduğunu tespit etmişlerdir. Diyabetik olan glokomlu bir hastada retina sinir lifi tabakasında azalma saptandığında, glokomatöz hasarın progresyonunu düşünmeden önce retina sinir lifi kaybına bizzat kendileri neden olan diyabetin metabolik durumunun ve retinopatinin varlığının akılda bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir.

Takahashi ve ark.¹⁰⁵, SLP kullanarak yaptıkları çalışmalarında, diyabetik hastalarda RSLT kalınlığını kontrol grubuyla karşılaştırmışlar ve RSLT kalınlığı ile retinopatinin şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Retinopatisi olmayan diyabetik grupta kontrol grubuna göre RSLT kalınlık parametrelerini daha düşük tespit etmelerine rağmen diyabetik grup ve kontrol grubu arasında RSLT kalınlık parametreleri için farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını saptamışlardır. Çalışmalarında RSLT kaybının superior kadranda meydana gelme eğiliminde olduğunu saptamışlardır. Kendi gözlemlerine dayanarak diyabetik RSLT defektleri ile ilişkili görme alanı kaybının glokomatöz optik nöropatiden farklı olduğunu, orta ve şiddetli NPDR ve proliferatif diyabetik retinopatili (PDR) gözlerde görme alanı defekt paternlerinin amorf olduğunu ve erken bir nazal basamak ve parasantral skotom gibi glokomatöz özellikler göstermediğini belirtmişlerdir. Diyabet ile ilişkili RSLT hasarının diyabetik retinopatinin erken bir aşamasında meydana geldiğini öne sürmüşler ve RSLT kalınlığının diyabetik retinopatinin şiddetlenmesi ile anlamlı olarak azaldığını belirtmişlerdir. Anormal SLP sonuçlarının özellikle DM'li gözlerde mutlaka glokomatöz optik nöropatiye özgü olmadığını belirtmişlerdir.

Sugimoto ve ark.¹⁰⁶, OCT 1 kullanarak yaptıkları çalışmada diyabetik retinopatisi olmayan Tip 2 DM'li hastalarda erken diyabetik hasarı saptamayı amaçlamışlardır. RSLT kalınlığını retinopatisi olmayan diyabetik grupta kontrol grubuna göre tüm kadrarlarda daha düşük tespit ettiklerini fakat retinopatisi olmayan diyabetik grupta istatistiksel olarak anlamlı azalmanın superior kadranda saptandığını, diğer kadrarlarda anlamlı azalmanın tespit edilmediğini bildirmişlerdir.

Peng ve ark.¹⁰⁷, prelinik diyabetik retinopatili hastalar ve sağlıklı kontroller arasında stratus OCT kullanarak RSLT kalınlıklarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, retinopati bulguları olmayan diyabetik grupta sağlıklı kontrol grubuna göre ortalama

RSLT kalınlığını ve superior RSLT kalınlığını anlamlı düzeyde daha düşük tespit etmişlerdir. RSLT kalınlığını diğer kadranlarda daha düşük saptamalarına rağmen bu kadranlarda prelinik diyabetik retinopatili hastalar ve sağlıklı kontroller arasında RSLT kalınlığı açısından farkın anlamlı düzeyde olmadığını bildirmişlerdir. RSLT kalınlığı ile HbA1c düzeyi arasında korelasyon saptamadıkları bildirirmişlerdir.

Oshitari ve ark.¹⁰⁸, stratus OCT kullanarak yaptıkları çalışmalarında, retinopatisi olmayan diyabetik grupta kontrol grubuna göre ortalama RSLT kalınlığını, superior RSLT kalınlığını ve inferior RSLT kalınlığını daha düşük tespit etmelerine rağmen, retinopatisi olmayan diyabetik grup ve kontrol grubu arasında ortalama, superior ve inferior RSLT kalınlıklarında anlamlı düzeyde fark saptamamışlardır.

Lonneville ve ark.¹⁰⁹, diyabetik hastalarda kan glukoz regülasyonunun RSLT üzerinde etkisini SLP kullanarak değerlendirdikleri çalışmalarında, zayıf DM metabolik kontrolünün RSLT kalınlığını olumsuz etkilediğini ve kan glukoz regülasyonu ile kısa dönemde bu olumsuz etkinin tersine dönmediğini bildirmişlerdir. Diyabetik hastalarda glokom progresyonunu değerlendirirken DM metabolik kontrolünün de göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir.

Sugimoto ve ark.¹¹⁰, tip 2 DM'de RSLT üzerinde glisemik kontrolün etkisini OCT kullanarak değerlendirdikleri çalışmalarında, kan glukoz regülasyonu uygulanan 38 tip 2 diyabetik hastada glisemik kontrolden 4 ay sonra ortalama RSLT kalınlığının ve tüm kadrandaki RSLT kalınlığının azaldığını fakat bu azalmanın superior kadranda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir.

Bilgilerimize göre literatürde PAAG'li retinopatisi olmayan diyabetik hastalar ve diyabetik olmayan hastalar arasında RSLT'yi inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda PAAG'li olgularda diyabetik grup ve kontrol grubu arasında ortalama RSLT kalınlığı ve dört kadrana ait RSLT kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Araştırmamıza diyabetik retinopatili hastaların dahil edilmemesinin, diyabetik grupta RSLT kalınlığı ölçümleri üzerinde etkisi olabileceği düşünülebilir. Çalışmamız PAAG'li olgularda diyabetin RSLT'ye etkisini değerlendirirken diyabetik retinopatili hastaların dahil edileceği ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, diyabetik grupta dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu bulgu PAAG'li olgularda diyabet süresinin RSLT kalınlığı üzerinde etkisi olmayabileceğini ifade edebilir.

Çalışmamızda diyabetik grupta nazal kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgu Sugimoto ve ark.¹¹⁰'nin çalışmasını destekleyebilir ve PAAG'li hastalarda diyabetin metabolik kontrolüne rağmen RSLT kalınlığının incelmeyebileceğini düşündürebilir.

DM'de OSB'nin değerlendirilmesi için yapılmış bazı klinik çalışmalar mevcuttur.

Konigsreuther ve Jonas¹¹¹, renkli fotoğraflar ile morfometrik inceleme yaptıkları çalışmalarında, diyabetik gözler ve normal gözler arasında optik disk boyutu ve şekli, nöroretinal rim ve parapapiller atrofi arasında anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Diyabetik gözlerde azalmış RSLT görünürlüğü ve artmış optik disk solukluğu yönünde bir eğilim saptamışlardır. RSLT'nin azalmış görünürlüğü, artmış optik disk solukluğu, değişmemiş nöroretinal rim ve parapapiller atrofi boyutu saptanmasının

diabetes mellitusun nonglokomatöz optik sinir atrofisi ile ilişkili olabileceğini düşündüğünü belirtmişlerdir.

Chihara ve Zhang¹¹², tarayıcı laser oftalmoskop (SLO) kullanarak yaptıkları çalışmada, diyabetik gruptaki gözlerde kontrol grubundaki gözlere göre OSB kontur değişimi için parametrelerin anlamlı daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Nöroretinal rim alanının ve nöroretinal rim alanı doku volümünün sırasıyla preproliferatif retinopati ve proliferatif retinopatili gözlerde arttığını tespit etmişlerdir. Diyabetik gözlerde disk çukurluğunun artmadığını saptamışlardır. RSLT defektlerinin benzer görünümüne rağmen diyabetik optik nöropatili gözlerin topografik özelliklerinin glokomatöz optik nöropatililerden çok farklı olduğunu belirtmişlerdir.

Budde ve Jonas¹¹³, 364 PAAG' li hasta grubu içerisinde stereo disk fotoğrafları kullanarak, 52 diyabetli ve 312 diyabeti olmayan hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki grup arasında optik disk ortalama boyutu, nöroretinal rim, alfa ve beta parapapiller korioretinal atrofi zonları arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Çalışmalarına PDR'li gözleri dahil etmemişlerdir. DM'nin (PDR'li gözler hariç) PAAG'li hastalarda planimetrik değerlendirmede optik disk hasarını belirgin olarak etkilemediği sonucuna varılabileceğini belirtmişlerdir.

Tekeli ve ark.¹¹⁴, DM'li hastalarda HRT 1 ile OSB'yi değerlendirdikleri çalışmalarında, 47 diyabetli olgu ve 50 sağlıklı kontrol arasında HRT parametreleri açısından fark saptamamışlardır. HbA1c düzeyinin ve DM süresinin HRT parametreleri üzerine anlamlı etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. İleri çalışmalarla ve geniş bir grupta DM hastalarının optik disk topografilerinin incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Zangwill ve ark.¹¹⁵, oküler hipertansiyon tedavi grubundaki diyabetik olan ve olmayan olguların topografik parametreleri arasında fark saptamamışlardır.

Klein ve ark.¹¹⁶, stereoskopik renkli fotoğraflar kullanarak yaptıkları çalışmalarında diyabetik hastaları dört yıl takip etmişlerdir. Diyabetik hastalarda c/d oranının artmadığını göstermişlerdir. Panretinal fotokoagulasyon uygulanmayan diyabetik retinopatili hastalarda, artmış diyabetik retinopati şiddetinin, c/d oranı artışına bir etkisinin olmadığını saptamışlardır.

Klein ve ark.¹¹⁷, 2085 kişilik diyabetik bir grupta toplum tabanlı bir çalışma sırasında stereoskopik fotoğraf kullanarak yaptıkları çalışmalarında, RA'yı diyabetik retinopati şiddetiyle uyumsuz bir şekilde yüksek ölçmüşlerdir. Dört yıl sonra yapılan tekrarlanan ölçümlerde RA'nın arttığını saptamışlardır. Nöroretinal RA'nın diyabetten etkilenmiş olabileceğini belirtmişler ve bu etkilenmenin sinirin şişmesine bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir.

Yücel ve ark.¹¹⁸, "Rim Area (RA), RNFL cross sectional area (RNFLCSA), Rim Volume (RV) ve Mean RNFL thickness (MRNFLT)" HRT parametrelerinin glokomatöz gözlerde optik sinir lifi sayısı ile korele olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda diyabetik grupta kontrol grubuna göre RA ve RV'nin anlamlı derecede yüksek saptanması PAAG'li diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre optik sinir lif sayısının daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik grupta RA'daki anlamlı artış optik sinir şişmesini de yansıtabilir. Araştırmamızda PAAG'li diyabetik ve diyabetik olmayan gözler arasında CA ve CV yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. PAAG'li olgularda diyabetik gözlerde optik disk çukurluğunda anlamlı bir değişiklik olmaksızın (çukurluk artışı saptanmamıştır) RA artışı saptanması, görülebilir vasküler değişiklik saptanmamış gözlerde DM'nin PAAG'li hastalarda topografik değerlendirme sonucu optik disk hasarını belirgin olarak etkilemediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda diyabet süresi ile optik disk topografik parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Bu bulgu Tekeli ve ark.¹¹⁴'nin çalışması ile uyumludur ve diyabet süresinin OSB topografisi üzerine anlamlı etkisinin olmayabileceğini göstermektedir. Fakat Tekeli ve ark.¹¹⁴, HbA1c düzeyinin HRT parametreleri üzerine anlamlı etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmamızda ise HbA1c düzeyi ile DA, CA , CV ve CSM arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf pozitif ilişki saptandı. Bu bulgu diyabette metabolik kontrol bozukluğunun disk çukurluğunu olumsuz olarak etkileyebileceğini düşündürmektedir.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada PAAG'li olgularda diyabeti bulunan hasta grubu ve diyabetik olmayan kontrol grubu arasında kornea biyomekanik özellikleri, OSB topografisi ve RSLT değişiklikleri değerlendirilip, metabolik kontrol ve diyabet süresinin kornea biyomekanik özelliklerine, OSB topografisine ve RSLT'ye etkisi incelendi. Çalışmamızda PAAG'li olgularda diyabetik gözlerde diyabetik olmayan gözlere göre KRF anlamlı derecede yüksek tespit edildi. SKK'da gruplar arasında farklılık yoktu; bu sonuç PAAG'li olgularda diyabetik gözlerde korneal hidrasyon kontrolünün bozulabilmesine paralel diyabetin korneal materyal özelliklerinde de değişikliğe neden olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda KH, diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte artış eğilimindeydi. Diyabetin korneal hidrasyon bozukluklarıyla ilişkili olabildiği⁸⁶ kabul edilirse bu sonuç SKK'da ölçülebilen herhangi bir değişiklik olmadan önce korneal hidrasyondaki ince değişikliklerin KH'yi etkileyebileceğini yansıtabilir. Sonuçlarımız PAAG'li olgularda diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre KRF ile sergilenmiş olarak korneal sertlik artışı ile ilişkili olabilen korneal biyomekanik değişikliklerini düşündürmektedir. PAAG'li olgularda diyabetik grupta KRF ile sergilenmiş olan korneal sertlik artışı kalınlık artışından bağımsız olarak gerçek GİB'in olduğundan daha yüksek ölçümüne sebep olabilir.

Çalışmamızda hastalar glokom için tıbbi tedavi aldıklarından GİB'ler gruplar arası karşılaştırmada göz önünde bulundurulmamıştır. Eğer diyabetik hastalarda GİB'in aslında daha düşük olabileceği olasılığı dikkate alınırsa diyabette GİB'e bağlı optik sinir hasarı için gerekli eşiğe ulaşamamış olunabileceği ve diyabetin açık açılı glokoma ilerlemede koruyucu rolü olabileceği düşünülebilir. Ancak bu öneri tıbbi

tedavi almayan PAAG'li diyabetikler ve diyabetik olmayan hastalar ile yapılacak çalışmalarla gözlenmelidir.

Yaptığımız bu çalışmada, diyabet süresi ve HbA1c düzeyi ile KH ve KRF arasında bir ilişki tespit edemedik. Bu sonuç, diyabet süresi ve metabolik kontrolünün kornea biomekanik özelliklerini etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak diyabetin süresi ve uzun dönem zayıf glukoz kontrolünün kornea biyomekanik özellikleri üzerindeki etkisini değerlendirecek ve bu durumların diyabetik hastalarda yapılan GİB ölçümlerinin doğruluğu üzerindeki etkilerini belirleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda PAAG'li olgularda diyabetik grup ve kontrol grubu arasında ortalama RSLT kalınlığı ve dört kadrana ait RSLT kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamıza diyabetik retinopatili hastaların dahil edilmemesinin, diyabetik grupta RSLT kalınlığı ölçümleri üzerinde etkisi olabileceği düşünülebilir. Çalışmamız PAAG'li olgularda diyabetin RSLT'ye etkisini değerlendirirken diyabetik retinopatili hastaların dahil edileceği ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, diyabetik grupta dört kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bu bulgu PAAG'li olgularda diyabet süresinin RSLT kalınlığı üzerinde etkisi olmayabileceğini ifade edebilir.

Bu çalışmada diyabetik grupta nazal kadrana ait sinir lifi kalınlığı ve ortalama RSLT kalınlığı ölçümleri ile HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgu PAAG'li hastalarda diyabetin metabolik kontrolüne rağmen RSLT kalınlığının inceleyebileceğini ima edebilir.

Araştırmamızda diyabetik grupta kontrol grubuna göre RA ve RV anlamlı derecede yüksek saptandı. Bu bulgu PAAG'li diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre optik sinir lif sayısının daha fazla olabileceğini düşündürmekle birlikte diyabetik hastalarda optik sinir şişmesini de yansıtabilir.

Çalışmamızda PAAG'li diyabetik ve diyabetik olmayan gözler arasında CA ve CV yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. PAAG'li olgularda görülebilir vasküler değişiklik saptanmamış diyabetik gözlerde optik disk çukurluğunda anlamlı bir değişiklik olmaksızın (çukurluk artışı saptanmamıştır) RA artışı saptanması, DM'nin PAAG'li hastalarda topografik değerlendirme sonucu optik disk hasarını belirgin olarak etkilemediğini düşündürmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada diyabet süresi ile OSB topografik parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Bu bulgu, diabet süresinin OSB topografisi üzerine anlamlı etkisinin olmayabileceğini göstermektedir.

Ayrıca, HbA1c düzeyi ile DA, CA , CV ve CSM parametreleri arasında anlamlı zayıf pozitif ilişki saptandı. Bu bulgu diyabette metabolik kontrol bozukluğunun optik disk çukurluğunu olumsuz olarak etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu bize PAAG'li olgularda metabolik kontrolün OSB topografisi üzerine etkisinin uzunlamasına ve prospektif çalışmalarla değerlendirilmesinin gerekliliğini göstermektedir..

KAYNAKLAR

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *Lancet* 2004; 363: 1711-20.
2. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Committee Glaucoma Panel. Primary Open-Angle Glaucoma, Limited Revision, 2003.
3. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120: 1268–1279.
4. Ehlers N, Hansen FK, Aasved H: Biometric correlations of corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53: 652-9.
5. Doughty MJ, Zaman ML: Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 367-408.
6. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993;115: 592-596.
7. Liu J, Roberts CJ: Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 146-55.
8. Sanchez-Thorin JC. The cornea in diabetes mellitus. *Int Ophthalmol Clin* 1998; 38(2): 19–36.
9. Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Decreased penetration of anchoring fibrils into the diabetic stroma; a morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1520–1523.

10. Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Altered epithelial-basement membrane interactions in diabetic corneas. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 537–540.
11. Siribunkum J, Kosrirukvongs P, Singalavanija A. Corneal abnormalities in diabetes. *J Med Assoc Thai* 2001; 84: 1075–1083.
12. Saghizadeh M, Brown DJ, Castellon R, Chwa M, Huang GH, Ljubimova JY, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-10 and matrix metalloproteinase-3 in human diabetic corneas; a possible mechanism of basement membrane and integrin alterations. *Am J Pathol* 2001; 158: 723–734.
13. Lee JS, Oum BS, Choi HY, Lee JE, Cho BM. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye* 2006; 20: 315–318.
14. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 214: 793–797.
15. Spoerl E, Seiler T. Techniques for stiffening the cornea. *J Refract Surg.* 1999; 15: 711-713.
16. Krueger RR, Ramos-Esteban JC. How might corneal elasticity help us understand diabetes and intraocular pressure? *J Refract Surg.* 2007 Jan; 23(1): 85-8.
17. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol.* 2007 Nov; 52 Suppl 2: S109-14.
18. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 253–262.

- 19.Barber AJ, Lieth E, Khin AS, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783–91.
- 20.Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Muller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998; 47: 445–9.
- 21.Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1971–80.
- 22.Hammes HP, Federoff HJ, Brownlee M. Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes. *Mol Med.* 1995 Jul; 1(5): 527-34.
- 23.Abu El-Asrar AM, Dralands L, Missotten L, Al-Jadaan IA, Geboes K. Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45: 2760–2766.
- 24.Zhang L, Ino-ue M, Dong K, Yamamoto M. Retrograde axonal transport impairment of large- and medium-sized retinal ganglion cells in diabetic rat. *Curr Eye Res* 2000; 20: 131–136.
- 25.Ino-Ue M, Zhang L, Naka H, Kuriyama H, Yamamoto M. Polyol metabolism of retrograde axonal transport in diabetic rat large optic nerve fiber. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 4055–4058.
- 26.Dyck PJ, Lais A, Karnes JL, O'Brien P, Rizza R. Fiber loss is primary and multifocal in sural nerves in diabetic polyneuropathy. *Ann Neurol* 1986; 19: 425–39.
- 27.Amano S, Kaji Y, Oshika T, Oka T, Machinami R, Nagai R, et al. Advanced glycation end products in human optic nerve head. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 52–55.

- 28.Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, Boppart SA, Bouma B, Hee MR, et al.: Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. Nat Med 1995; 1: 970–972.
- 29.Wu H, de Boer JF, Chen TC. Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. J Glaucoma. 2010 Sep 16. Epub ahead of print
- 30.American Academy of Ophthalmology. 2008-2009. Cilt 10. Glokom; bölüm1, Glokoma giriş: Terminoloji, Epidemiyoloji ve Heredite. s3-16.
- 31.Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. JAMA. 1991 Jul 17; 266(3): 369-74.
- 32.Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992 Oct; 99(10): 1499-504.
- 33.Tielsch JM, Katz J, Singh K, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Sommer A. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. Am J Epidemiol. 1991 Nov 15; 134(10): 1102-10.
- 34.Turaçlı ME: Açık Açılı Glokomların Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri.Türkiye Klinikleri Oftalmoloji, Glokom Özel sayısı (editör: Andaç K), Mart 2004, cilt:13, sayı:1, s:1-5.
- 35.American Academy of Ophthalmology. 2008-2009. Cilt 10. Glokom; bölüm 4, Açık Açılı Glokom. s: 85-121
36. Özçetin H, Baykara M: Glokomda Optik Disk Bulguları ve Muayenesi. Göz Tansiyonu, GLOKOM,Tanısı,Takipleri ve Tedavisi. Genişletilmiş 2. Baskı, Nobel matbaacılık. bölüm 7, s: 189-275.

37. Gökmen GH, Özçetin H: Görme Yolları ve Optik Sinir Başı. Göz Tansiyonu, GLOKOM, Tanısı, Takipleri ve Tedavisi. Genişletilmiş 2. Baskı, Nobel matbaacılık. bölüm 5, s: 151-173.
38. Yıldırım E. Optik sinir başı muayene yöntemleri. Glokom. (editörler: Turaçlı ME, ÖnoI M, Yalvaç IS). 1. Baskı. SFN Yayıncılık. Ankara. 2003; 19-24.
39. American Academy of Ophthalmology. 2008-2009. Cilt 10. Glokom; bölüm 3, Klinik Değerlendirme,s: 33-83.
40. Yalvaç I: Primer Açık Açılı Glokom Tanısı, Türkiye Klinikleri Oftalmoloji, Glokom Özel sayısı (editör: Andaç K), Mart 2004, cilt:13, sayı:1, s: 16-28.
41. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. I. Morphometric intrapapillary characteristics. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988; 226(6): 522-30.
42. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disk morphometry in high myopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988; 226(6): 587-90.
43. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, Hilton SC, Katz J, Spaeth GL, Sommer A. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. Arch Ophthalmol. 1994 Aug; 112(8): 1068-76.
44. Britton RJ, Drance SM, Schulzer M, Douglas GR, Mawson DK. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. Am J Ophthalmol. 1987 Apr 15; 103(4): 497-504.
45. Bengtsson B. The variation and covariation of cup and disc diameters. Acta Ophthalmol (Copenh). 1976 Dec; 54(6): 804-18.
46. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. Surv Ophthalmol. 1999 Jan-Feb; 43(4): 293-320.

47. Airaksinen PJ, Mustonen E, Alanko HI. Optic disc hemorrhages. Analysis of stereophotographs and clinical data of 112 patients. Arch Ophthalmol. 1981 Oct; 99(10): 1795-801.
48. Uchida H, Ugurlu S, Caprioli J. Increasing peripapillary atrophy is associated with progressive glaucoma. Ophthalmology. 1998 Aug; 105(8): 1541-5.
49. Hoyt WF, Frisén L, Newman NM. Fundoscopy of nerve fiber layer defects in glaucoma. Invest Ophthalmol. 1973 Nov; 12(11): 814-29.
50. Anderson DR. Automated Static Perimetry. St. Louis: Mosby Yearbook. 1992; 216-50.
51. Hodapp, Parrish RK, Anderson DR. Clinical decision in glaucoma. St. Louis: Mosby 1993 : 53-9.
52. Yalvaç IS: Primer Açık Açılı Glokomda Ön Kamara Açısı ve Optik Sinir Başının Patofizyolojisi, TOD 26. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Glokom, onur matbaacılık, Ankara, Nisan 2006 s: 41-45.
53. Orhan M: Primer Açık Açılı Glokom Etiyoloji ve Fizyopatoloji Türkiye Klinikleri Oftalmoloji, Glokom Özel sayısı (editör: Andaç K), Mart 2004, cilt:13, sayı:1, s: 6-12.
54. Kruse FE, Burk RO, Völcker HE, Zinser G, Harbarth U. 3-dimensional biomorphometry of the papilla using a laser tomography scanning procedure- initial experiences with pathologic papillar findings. Fortschr Ophthalmol 1989; 86: 710-713.
55. Yalvaç I, Altunsoy M, Kohen MC. Glokom tanısında Heidelberg Retinal Tomografi. Glokom-Katarakt 2009; 4: 01–09.

56. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 1998 Aug; 105(8): 1557-63.
57. Heidelberg Retina Tomography; Operating Instructions Version 3.0-E, 2005.
58. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Coleman AL, et al. Racial differences in optic disc topography: Baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 22-28.
59. Raiser R, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Şengül A, Bahçecioğlu H. Eğik disk sendromunda Heidelberg Retinal Tomografisi ile optik disk görüntülemesi. *Glokom-Katarakt* 2008; 3: 33-36.
60. Mikelberg FS, Wijsman K, Schulzer M. Reproducibility of topographic parameters obtained with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Glaucoma* 1993; 2: 101-103.
61. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Jun; 41(7): 1730-42.
62. Zangwill LM, Chan K, Bowd C, Hao J, Lee TW, Weinreb RN, Sejnowski TJ, Goldbaum MH. Heidelberg retina tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Sep; 45(9): 3144-51.
63. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254: 1178–1181.

64. Batioğlu F: Optik Koherens Tomografi Temel Prensipler, Türkiye Klinikleri Oftalmoloji, Oftalmolojide Optik Koherens Tomografi Özel sayısı (editör: Karaçorlu SA), 2010, cilt:3, sayı:1, s: 1-18.
65. Aydın A, Bilge AH. Optik Koherens Tomografinin Glokomda yeri. Glokom-Katarakt 2007; 2: 77-82.
66. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. J Biomed Opt. 2002 Jul; 7(3): 457-63.
67. Nassif N, Cense B, Park B, Pierce M, Yun S, Bouma B, Tearney G, Chen T, de Boer J. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. Opt Express. 2004 Feb 9; 12(3): 367-76.
68. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. Ophthalmology 1996; 103: 1889-1898.
69. Bayraktar Ş, Türker G. Erken glokom ve glokom şüphesi olgularında optik koherens tomografi ile elde edilen retina sinir lifi kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliği. T Oft Gaz 2000; 30: 404- 408.
70. Komai Y, Ushiki T: The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1991 32: 2244-58.
71. Maurice DM: Mechanics of the cornea, in Cavanagh DH (ed): The Cornea: Transactions of the World Congress on the Cornea III. New York, NY, Raven Press Ltd, 1988 PP. 187-93.

72. Müller LJ, Pels E, Vrensen GF: The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. Br J Ophthalmol 2001; 85: 437-43.
73. Newton RH, Meek KM: The integration of the corneal and limbal fibrils in the human eye. Biophys J 1998; 75: 2508-12.
74. Fischbarg J, Maurice DM: An update on corneal hydration control. Exp Eye Res 2004; 78: 537-41.
75. Sarıcaoğlu MS. Yeni Tonometreler ve Göz İçi Basıncı Ölçümünde Yeni Tartışma: Korneanın Biyomekanik Özellikleri. Glokom-Katarakt Haziran 2010 5(2): 67-74.
76. Hjortdal JO: Regional elastic performance of the human cornea. J Biomech 1996; 29: 931-42.
77. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe K. : Strip extensimetry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. J Biomech Eng 1992; 114: 202-15.
78. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. J Cataract Refract Surg. 2005 Jan; 31(1): 156-62.
79. Goldmann H, Schmidt T: [Applanation tonometry.]. Ophthalmologica 1957; 134: 221-42.
80. Von Bahr G: Measurements of the thickness of the cornea. Acta Ophthalmol (Copenh) 1948; 26: 247-66.
81. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, Parrish RK 2nd, Wilson MR, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002 Jun; 120(6): 714-20.

82. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2003 Nov; 136(5): 805-13.
83. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006 May; 141(5): 868-75.
84. Kotecha A., Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 5337-5347.
85. Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, Sinapis A, Garway-Heath DF. Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Nov; 36(11): 1822-8.
86. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, Rasko A, Morad Y, Harstein M, Avni I, Zadok D. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. 2009 Apr; 35(4): 715-9.
87. Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoğlu T. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Oct; 50(10): 4597-604.
88. Castro DP, Prata TS, Lima VC, Biteli LG, de Moraes CG, Paranhos A Jr. Corneal viscoelasticity differences between diabetic and nondiabetic glaucomatous patients. *J Glaucoma*. 2010 Jun-Jul; 19(5): 341-3.
89. McNamara NA, Brand RJ, Polse KA, Bourne WM. Corneal function during normal and high serum glucose levels in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:3–17.

90. Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, Weber PA. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3919–3926.
91. Saini JS, Mittal S. In vivo assessment of corneal endothelial function in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 649–653.
92. Dupps WJ Jr, Netto MV, Herekar S, Krueger RR. Surface wave elastometry of the cornea in porcine and human donor eyes. *J Refract Surg.* 2007; 23: 66-75.
93. Kurtenbach A, Flogel W, Erb C: Anomaloscope matches in patients with diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 79–84.
94. Greenstein VC, Shapiro A, Zaidi Q, Hood DC. Psychophysical evidence for post-receptor sensitivity loss in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2781–2790.
95. Sokol S, Moskowitz A, Skarf B, Evans R, Molitch M, Senior B. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 51–54.
96. Bresnick GH, Condit RS, Palta M, Korth K, Groo A, Syrjala S. Association of hue discrimination loss and diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1317–1324.
97. Amemiya T. Dark adaptations in diabetics. *Ophthalmologica* 1977; 174: 322–326.
98. Varkonyi TT, Peto T, Degi R, Keresztes K, Lengyel C, Janaky M, et al. Impairment of visual evoked potentials: an early central manifestation of diabetic neuropathy? *Diabetes Care* 2002; 25: 1661–1662.

99. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M.. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100: 1147–51.
100. Bartz-Schmidt KU, Schmitz-Valckenberg P. Retinal nerve fiber layer photography and papillometry in juvenile diabetes mellitus. *Ophthalmologe* 1994; 91: 364–7.
101. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2002 Jul;86(7): 725-8.
102. Chung HS, Harris A, Halter PJ, Kagemann L, Roff EJ, Garzosi HJ, Hosking SL, Martin BJ. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2448–53.
103. Skarf B: Retinal nerve fibre layer loss in diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 709.
104. Özdek S, Lonneville YH, Onol M, Yetkin I, Hasanreisoglu BB. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye (Lond)*. 2002 Nov; 16(6): 761-5.
105. Takahashi H, Goto T, Shoji T, Tanito M, Park M, Chihara E. Diabetes-associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jul; 142(1): 88-94.
106. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Wakitani Y, Takahashi C, Uji Y. Detection of early diabetic change with optical coherence tomography in type 2 diabetes mellitus patients without retinopathy. *Ophthalmologica.* 2005 Nov-Dec; 219(6): 379-85.

107. Peng PH, Lin HS, Lin S. Nerve fibre layer thinning in patients with preclinical retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2009 Aug; 44(4): 417-22.
108. Oshitari T, Hanawa K, Adachi-Usami E. Changes of macular and RNFL thicknesses measured by Stratus OCT in patients with early stage diabetes. *Eye* 2009; 23: 884–889.
109. Lonneville YH, Ozdek SC, Onol M, Yetkin I, Gürel G, Hasanreisoglu B. The effect of blood glucose regulation on retinal nerve fiber layer thickness in diabetic patients. *Ophthalmologica*. 2003 Sep-Oct; 217(5): 347-50.
110. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Narushima C, Uji Y. Retinal Nerve Fiber Layer Decrease during Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *J Ophthalmol*. 2010. Epub 2010 Aug 8.
111. Konigsreuther KA, Jonas JB: Optic disc morphology in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 200–204.
112. Chihara E, Zhang S: Analysis of diabetic optic neuropathy with a topographic laser scanning system. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998; 102: 431–435.
113. Budde WM, Jonas JB: No effect of diabetes mellitus on the morphology of the optic nerve papilla in primary open angle glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 212: 37–39.
114. Tekeli O, Turaçlı ME, Atmaca LS, Elhan AH. Evaluation of the optic nerve head with the heidelberg retina tomograph in diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 2008; 222(3): 168-72.

115. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, Smith AR, Dirkes KA, Liebmann JM, Brandt JD, Trick G, Cioffi GA, Coleman AL, Piltz-Seymour JR, Gordon MO, Kass MA; OHTS CSLO Ancillary Study Group. The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study: study design and baseline factors. *Am J Ophthalmol*. 2004 Feb; 137(2): 219-27.
116. Klein BE, Moss SE, Magli YL, Klein R, Hoyer C, Johnson J. Optic disc cupping: four year follow-up from the WESDR. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Feb; 30(2): 310-5.
117. Klein BE, Moss SE, Klein R, Magli YL, Hoyer CH. Neuroretinal rim area in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 May; 31(5): 805-9.
118. Yücel YH, Gupta N, Kalichman MW, Mizisin AP, Hare W, de Souza Lima M, Zangwill L, Weinreb RN: Relationship of optic disc topography to optic nerve fiber number in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 493–497.