

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**GLOKOMATÖZ VE NONGLOKOMATÖZ GÖZLERDE
PERİPAPİLLER KOROİD KALINLIĞI İLE RETİNA SİNİR LİFİ
TABAKASI KALINLIĞI, OPTİK DİSK RİM-ÇUKURLUK
ÖZELLİKLERİ VE SANTRAL KORNEA KALINLIĞI ARASINDAKİ
KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖNDER DEMİRTAŞ

DANIŞMAN

PROF.DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

DENİZLİ – 2018

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**GLOKOMATÖZ VE NONGLOKOMATÖZ GÖZLERDE
PERİPAPİLLER KOROİD KALINLIĞI İLE RETİNA SİNİR LİFİ
TABAKASI KALINLIĞI, OPTİK DİSK RİM-ÇUKURLUK
ÖZELLİKLERİ VE SANTRAL KORNEA KALINLIĞI
ARASINDAKİ KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖNDER DEMİRTAŞ

DANIŞMAN

PROF.DR. AVNİ MURAT AVUNDUK

DENİZLİ – 2018

Prof. Dr. Avni Murat Avunduk danışmanlığında Dr. Önder Demirtaş tarafından yapılan "Glokomatöz ve nonglokomatöz gözlerde peripapiller koroid kalınlığı ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı, optik disk rim-çukurluk özellikleri ve santral kornea kalınlığı arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Avni Murat AVUNDUK

ÜYE

Doç. Dr. Ebru Nevin GETİN

ÜYE

Doç. Dr. Harun ÇAKMAK

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım. .../.../...

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğimde önemli yer tutan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleğimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımı faydalı olabilmek adına önümde daha aşmam gereken engellerin olduğunun farkında olarak;

Tez çalışmamın planlanması ve sürdürülmesinde yol gösterici olan ve tüm asistanlık hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, eğitimimde büyük emeği ve katkısı olan sayın hocam Prof. Dr. Avni Murat AVUNDUK'A,

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel bakış açısı kazanmamda ve cerrahi eğitimimde büyük katkıları olan sayın Doç.Dr. Ebru Nevin ÇETİN'e, sayın Doç Dr. Gökhan PEKEL'e,

Bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman destek olan ve eğitime katkı sağlayan değerli tüm hocalarıma,

Çalışmamın istatistiksel analizini özveriyle gerçekleştiren sayın Arş. Gör. Dr. Hande ŞENOL'a,

Hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım, kardeşliklerini hep duyumsadığım gerek uzman olmuş, gerekse henüz asistan olan tüm hekim arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca ve tezin yapımı aşamasında büyük katkıları olan değerli hemşirelere ve diğer yardımcı sağlık personeline,

Bu zorlu asistanlık maratonunda sabrını ve gece gündüz desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Dr. Burcu Selbest DEMİRTAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla,

Dr. Önder DEMİRTAŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1.GLOKOM	3
2.1.1.Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Glukom Sınıflaması.....	4
2.2. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM (PAAG).....	6
2.2.1. PAAG Epidemiyoloji –Prevelans.....	7
2.2.2. PAAG Genetik.....	7
2.2.3. PAAG Risk Faktörleri.....	7
2.2.4. Glukomatöz hasarın patogenezi.....	11
2.2.5. Erken glukomda OSB değışiklikleri.....	13
2.2.6. Geç glukomda OSB değışiklikleri.....	14
2.2.7. Glukomda OSB kısımlarındaki değışiklikler.....	15
2.3 PAAG'DE TANI YÖNTEMLERİ VE KLİNİK BULGULAR..	17
2.3.1. Anemnez.....	18

2.3.2. Ayrıntılı oftalmolojik muayene.....	18
2.3.3. Glokomda makula ölçümünün önemi.....	22
2.3.4. Görme alanı değerlendirilmesi.....	22
2.3.5. Heidelberg retinal tomografi.....	23
2.4. OPTİK SİNİR BAŞI (OSB) anatomisi.....	29
2.4.1. OSB tabakaları.....	30
2.4.2. OSB kanlanması.....	31
2.4.3. Retina sinir lifi tabakası (RSLT).....	33
2.5. KOROİD.....	34
2.5.1. Koroid anatomisi.....	34
2.5.2. Koroid histolojisi.....	35
2.5.3. Koroid embriyoloji.....	37
2.5.4. Koroid fonksiyonları.....	38
2.5.5. Koroid kan akımı ve regülasyonu.....	38
2.5.6. Koroid kalınlığının farklılaşması.....	39
2.5.7. Koroid görüntüleme yöntemleri.....	40
2.5.7.5. GDG-OKT.....	43
GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.2. Peripapiller koroid kalınlığı (PPKK) ölçümü.....	48
BULGULAR	50
TARTIŞMA	61
SONUÇLAR	67
KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

C/D	Cup / Disk oranı
D	Dioptri
FFA	Fundus Florosein Anjiografi
GA	Görme Alanı
GAT	Goldmann Aplanasyon Tonometrisi
GHK	Ganglion Hücre Kompleksi
GİB	Göz İçi Basıncı
GDG-OKT	Gelişmiş Derinlik Görüntüleme Optik Kohorens Tomografi
HRT	Heidelberg Retinal Tomografi
İYA	İndosiyanin Yeşili Anjiografi
KH	Korneal Histerezis
KGL	Korpus Genikulatum laterale
KTLO	Konfokal Tarayıcı Laser Oftalmoskop
LCDR	Lineer Çukurluk/Disk Oranı (Linear Cup/Disc Ratio)
LK	Lamina kribrosa
MCD	Ortalama Çukurluk Derinliği (Mean Cup Depth)
NTG	Normotansif Glokom
OKT	Optik Kohorens Tomografi
ORA	Oküler Response Analyser
OSB	Optik Sinir Başı
PAAG	Primer Açık Açılı Glokom
PDKT	Pascal Dinamik Kontour Tonometre
PPKK	Peripapiller Koroid Kalınlığı

RA	Rim Alanı
RGH	Retina Ganglion Hücresi
RPE	Retina Pigment Epiteli
RSLT	Retina Sinir Lifi Tabakası
RV	Rim Hacmi (Rim Volume)
SD-OKT	Spektral Domain Optik Kohorens Tomografi
SKK	Santral Kornea Kalınlığı
TD-OKT	Time Domain Optik Kohorens Tomografi

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 2.1. OSB erken glokomatöz değişiklikler	14
Şekil 2.2. Lamina kribrosa ve OSB'nın geç dönemde yapısal değişiklikleri.....	15
Şekil 2.3. Schaffer sınıflaması.....	21
Şekil 2.4. Van Herick Yöntemi.....	21
Şekil 2.5. Glokomatöz görme alanı kaybı.....	23
Şekil 2.6. Glokomatöz görme alan kaybında progresyon.....	23
Şekil 2.7. KTLO çalışma prensibi.....	25
Şekil 2.8. KTLO 3 boyutlu görüntü elde etme prensibi.....	25
Şekil 2.9. HRT III nöroretinal rim kadrantları ve çift hörgüç.....	27
Şekil 2.10. HRT III'te elde edilen OSB stereometrik parametreleri.....	29
Şekil 2.11. OSB histolojisi ve şematik görünümü.....	32
Şekil 2.12. OSB'nın prelaminar kısmının beslenmesi.....	33
Şekil 2.13. OSB arteriyel kanlanma ve venöz drenajı.....	33
Şekil 2.14. RSLT liflerinin seyri.....	34
Şekil 2.15. Koroid histolojik görünümü.....	37
Şekil 3.1. PPKK ölçüm tekniği.....	50

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarındaki olguların yaş ve cinsiyet özellikleri.....	51
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun SKK, GİB ve RSLT ortalamaları.....	52
Tablo 4.3. OSB stereometrik ölçümleri ortalamaları.....	53
Tablo 4.4. PPKK tüm olgular, hasta ve kontrol grubunda tüm kadranlardan peripapiller alandan optik dik kenarına 1mm ve 2mm uzaklıktan ölçümü.....	54
Tablo 4.5. Tüm kişilerde SKK,RSLT ve OSB stereometrik değerlerinin tüm kadranlardaki PPKK ile korelasyonu.....	55
Tablo 4.6. Hasta grupta SKK,RSLT ve OSB stereometrik değerlerinin tüm kadranlardaki PPKK ile korelasyonu.....	56
Tablo 4.7. Kontrol grubunda SKK,RSLT ve OSB stereometrik değerlerinin tüm kadranlardaki PPKK ile korelasyonu.....	57
Tablo 4.8. Bir gözü glokom tanılı, diğer gözü sağlıklı olan 8 hastanın PPKK'larının kendi aralarında karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.9. Bir gözü glokom tanılı, diğer gözü sağlıklı olan 8 hastanın RSLT, SKK ve OSB parametrelerinin kendi aralarında karşılaştırılması.....	59

ÖZET

Glokomatöz ve Nonglokomatöz gözlerde peripapiller koroid kalınlığı ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı, optik disk rim-çukurluk özellikleri ve santral kornea kalınlığı arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

Dr. Önder Demirtaş

Retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve görme alanı (GA) defektleri ile giden glokom progresif optik nöropatidir ve dünyada körlüğün ikinci en sık sebebidir. Glokom prevelansı günden güne artmaktadır. Özellikle glokomun en sık tipi olan primer açık açılı glokomda (PAAG) çoğu hastada glokomun erken dönem tanı yöntemlerinin yetersizliği sebebi ile tanı gecikmesi yaşanmaktadır. Buradan yola çıkarak çalışmamın amacı glokomatöz ve nonglokomatöz gözlerde peripapiller koroid kalınlığı (PPKK) ile RSLT kalınlığı, santral kornea kalınlığı (SKK) ve Heidelberg retinal tomografi(HRT) III ile ölçülen optik disk rim ölçümleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek ve PPKK'nın glokom tanısında ve progresyonundaki önemi hakkında fikir edinmektir. Çalışmaya glokom tanılı 51 hastanın 86 gözü, sağlıklı 42 gönüllünün 84 gözü ele alındı. Ayrıca 8 hastanın bir gözünde glokom tanılı diğer gözü sağlıklı olarak hem grup içinde hem de ayrıca ele alındı. Böylece kontrol grubunun içine hasta gruptaki 8 hastanın diğer sağlam olan gözleri de eklenerek kontrol grubundan toplam 92 göz incelenmiş oldu. PPKK ölçümü gelişmiş derinlik görüntüleme optik kohorens tomografi (GDG-OKT) yöntemiyle optik diskin 1mm ve 2mm yakınından ayrı ayrı 4 kardandan da yapıldı. Rim alanı, rim hacmi, lineer çukurluk/disk oranı ve ortalama çukurluk derinliği ölçümleri HRT III ile; RSLT ölçümleri spectralis OKT ile; SKK ölçümleri ise speküler mikroskopi ile yapıldı. Ölçülen değerler hem iki grup arasında karşılaştırıldı, hem de aynı grupta bu değerlerin birbirleri ile korelasyonları incelendi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı ve $P<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Bulgularımızda PPKK glokom hastalarında sağlıklı kişilere göre anlamlı şekilde ince bulundu($p<0.05$). Ayrıca sağlıklı grupta hiçbir ölçüm arasında korelasyon izlenmezken glokom hastalarında PPKK ile RSLT ve optik rim ölçümleri arasında anlamlı korelasyonlar izlendi($p<0.05$). Sonuç olarak PPKK ölçümü glokom için önemli tanı yöntemlerinden biri olabilir. PPKK ölçümü standartize edilmeli ve glokomda dolaşım ile nöral kayıp arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için standart PPKK ölçümü ile daha geniş serili çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Glokom, PPKK, GDG- OKT, optik sinir başı

ABSTRACT

The evaluation of the correlation of peripapillary chroid thickness with the thickness of retina nerve fiber layer , the features of the optical disk rim-cup and the thickness of the central cornea in glaucomatous and non glaucomatous eyes .

Dr. Önder Demirtaş

Glaucoma is the second mostly seen reason for blindness . It is a progressive optical neuropathy going with defects of retinal nerve fiber layer (RNFL) and visual space . The prevalence of glaucoma increases day by day in the world . Especially in primary open angle glaucoma (POAG) which is the prevailing type of glaucoma , most patients have no symptoms in the early periods . And this shows us the deficiency of the early term diagnosis methods for glaucoma . The aim of this study is to evaluate the correlation of peripapillary chroid thickness (PPCT) with the RNFL thickness, central cornea thickness (CCT) and the optical disk rim measurements measured through Heidelberg retinal tomography (HRT) III in glaucomatous and non glaucomatous eyes and to have an idea about the importance of PPKK in the diagnosis and the progression of glaucoma . In the study, 86 eyes of 51 patients with the diagnosis of glaucoma and 84 eyes of 42 healthy volunteers were handled . And 8 patients with one eye having the diagnosis of glaucoma and the other one healthy were taken into account both in group and individually . So , a total number of 92 eyes in the control group were observed including the the other healthy eyes of the 8 patients in the control group . PPCT measurement was carried out using the enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI OKT) individually from the 4 quadrant by 1 mm and 2 mm of the optical disk . The rim area, the rim volume linear cup/disk ratio and mean cup depth were measured with HRT III and ; RSLT measurements were done with spectralis OCT and CCT measurements were done with specular microscope . The values measured were both compared between the two groups and also the correlation of these values with each other within the same group were examined . The statistical analysis of the data was done using the SPSS 20.0 programme and $P < 0.05$ was accepted as the meaningfulness level . In our findings , PPKK was thinner in patients with glaucoma as regards to the healthy people ($p < 0.05$). Moreover , while there is no correlation between the measurements of the healthy people , we observed meaningful correlations in the PPKK , RSLT and

optical rim measurements of the patients with glaucoma ($p<0.05$). As a result , PPKK may be one of the important diagnosis methods in the diagnosis glaucoma . PPKK measurement must be stardardised and a wider series of study must be carried out with the standard PPKK measurement in order to highlight the relation between the circulation and neural loss in glaucoma .

Key words: Glaucoma, Peripapillary choroidal thickness, EDI OCT, Optic nevire head.



GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom görme fonksiyonunda kayıpla birlikte retinal gangliyon hücre hasarı ile karakterize progresif bir optik nöropatidir. Yapılan çalışmalarda glokomun dünyada ikinci en sık körlük sebebi olduğu bildirilmiştir. Glokom prevalansı dünyada gittikçe artmaktadır. 2020 yılında dünyada 79,6 milyon, 2040 yılında ise 111,8 milyon insanın glokom hastası olacağı tahmin edilmektedir(1).

Özellikle glokomun en sık tipi olan primer açık açılı glokomda (PAAG) çoğu hastada erken dönemde belirti gözlenmemektedir. Bu da bize glokomun erken tanı yöntemlerinin yetersizliğini gösterir(2).

Glokomun patofizyolojisi hala tamamen net bilinmemektedir. Buna ek olarak progresyonuna katkıda bulunan faktörler net karakterize edilememiştir. Glokomatöz optik sinir hasarının oluşmasında mekanik teori ve vasküler teori olmak üzere 2 teori ortaya atılmıştır. Mekanik teoriye göre yüksek göz içi basıncı (GİB) sebebiyle retinal gangliyon hücre ve optik sinir lifi tabakasındaki mekanik basınca bağlı hücre ölümleri ile glokomatöz hasar oluşmaktadır. Bu hücre ölümü ise lamina kribrosa seviyesindeki yüksek basıncın lamina kribrosadan korpus genikulatum laterale (KGL) bölgesine uzanan aksonal transportun blokajı, buna bağlı nörotrofin salınımının azalması ve hücre ölümü ile olur(3). Vasküler teoriye göre ise glokomatöz hasar optik sinirin lamina kribrosa düzeyinde kan akımının yetersizliği sonucu oluşan intranöral iskemi ile oluşur(4).

Bu teorilerin mekanizması göz önünde bulundurulursa mekanik teori normotansif glokomun (NTG) progresyonunu henüz tam açıklayamamaktadır. Peripapiller koroid, optik sinir başının (OSB) prelaminar kısmının kan akımının ana kaynağıdır(5). Peripapiller kan akımı peripapiller koroid dallarından sağlandığından koroidal sirkülasyon ile glokomun ilişkisini araştıran çalışmalar devam etmektedir. Daha önceki metaanalizlerde glokom hastalarında peripapiller koroid kalınlığının normal popülasyona göre anlamlı düştüğü izlenmiştir(6). Bu da gelişmiş derinlik görüntüleme optik kohorens tomografi (GDG-OKT) tekniği ile peripapiller koroid kalınlığının glokom hastalarında ek tanı belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.

Glokom ve başka retina hastalıklarının değerlendirilmesinde spektral domain optik kohorens tomografi (SD-OKT) önemli yer tutmaktadır. Ancak SD-OKT koroidal kalınlığı değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Artık günümüzde Gelişmiş derinlik görüntüleme optik kohorens tomografi (GDG-OKT) tekniği koroidi görüntülemeye oldukça duyarlı olarak bilinmektedir. GDG-OKT ile retinanın istediğimiz kesitinden yatay veya dikey ekseninde adeta bir optik biyopsi gibi görüntü almamız mümkündür (7).

Günümüzde peripapiller koroid kalınlığıyla ilgili çalışmalar mevcut olmasına rağmen RSLT kalınlığı, santral kornea kalınlığı (SKK), Heidelberg Retinal Tomografi-3 (HRT-3) ile optik disk rim özellikleri gibi progresyonu belirleyen glokomatöz göz bulgularıyla peripapiller koroid kalınlığını (PPKK) birlikte inceleyen çalışma sayısı yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı glokomatöz ve nonglokomatöz gözlerde optik sinirin 4 kadranından ölçülen peripapiller koroid kalınlığı (PPKK) ile RSLT kalınlığı, SKK ve HRT’de rim ölçümleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek ve PPKK’nın glokom tanısında ve progresyonundaki önemi hakkında fikir edinilmeye çalışmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1. GLOKOM

2.1.1. Tanım

Glokom terimi, RGH nin ilerleyici hasarı ve bunun sonucunda optik sinir başında karakteristik görünüm, retina sinir lifi tabakasında incelme ve görme fonksiyonun kaybı ile karakterize bir grup optik nöropatiyi içerir. Glokom ileri evrelere kadar semptom vermediğinden, etkilenen kişilerin, hastalığını bilen kişilerden çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar glokomu olan kişilerin sadece %10 ila %50 sinin hastalığının farkında olduğunu göstermiştir (8). Glokom hastalığının bu sinsi özelliğinden dolayı glokomun erken tanısının önemi günümüzde oldukça önem kazanmış ve günümüz cihaz teknolojisi geliştikçe glokomun erken tanı yöntemlerinin araştırılması hız kazanmıştır. Hatta glokom özellikle göz içi basınç (GİB) yüksekliği ile ilişkilendirilse de GİB glokomun en önemli risk faktörü olmak üzere risk faktörlerinden sadece biridir. Bununla birlikte Normotansif Glokom (NTG) dediğimiz glokom türünde GİB normal olmasına karşın ilerleyici optik nöropati gelişebilirken, GİB'in yüksek olduğu oküler hipertansiyon (OHT) olgularında da hiçbir optik sinir hasarının gelişmediği bilinmektedir(9). Bu yüzden GİB yüksekliği glokom tanı ve takibinde önemli risk faktörü olmasına rağmen tek başına yeterli değildir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda glokomun dünyada ikinci en sık körlük sebebi olduğu bildirilmiştir. Glokom prevalansı dünyada gittikçe artmaktadır. 2020 yılında dünyada 79,6 milyon, 2040 yılında ise 111,8 milyon insanın glokom hastası olacağı tahmin edilmektedir. 2010 yılında dünya çapında 4.5 milyon kişinin açık açılı glokoma ve 3.9 milyon kişinin de kapalı açılı glokoma bağlı olarak kör olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamların 2020 yılı itibariyle sırasıyla 5.9 ve 5.3 milyona çıkması beklenmektedir. Çalışmalar, 40 yaş ve üzeri nüfusta primer açık açılı glokomun (PAAG) prevalansının beyaz ırkta %0.4 ile %3.3, siyah ırkta ise %4.7 ile

%8.8 arasında değiştiğini göstermektedir (1,10-13). Altmış yaş üzerinde PAAG riski 7 kat daha fazladır. Ülkemizde PAAG prevalansı Avrupa ile benzerlik göstermektedir (14). İnsidans alışmaları prevalans çalışmalarından daha az olmakla birlikte, Barbados çalışmasında 4 yıllık PAAG insidansı 40' lı yaşlarda %1.2, 70 yaş üzerinde %4.2, Melbourne çalışmasında 5 yılda kesin PAAG insidansı 40-49 yaş arası %0.5, 80 yaş ve üzerinde ise %11 olarak bulunmuştur(15). Hastaların dörtte üçü ık ılı glokom olmasına rağmen, kapalı ılı glokom körlüğe daha yüksek oranda sebep olmaktadır(16). Moleküler ve genetik temeli tam olarak bilinmeyen glokomun, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir ve glokom genetik heterojenite göstermektedir(17).

2.1.3. Glokom Sınıflaması

Çeşitli glokom türleri için farklı sınıflamalar önerilmiştir. İridokorneal ının durumuna göre ık ılı ya da kapalı ılı; göz içi basıncının yükselmesine neden olabilecek başka faktörlerin varlığına göre primer ya da sekonder; glokomun başlangıç yaşına göre konjenital, çocukluk ağı ve erişkin glokomu; GİB'in yüksekliğine göre yüksek basınçlı ya da normal basınçlı glokom olarak sınıflandırılabilir. Avrupa Glokom Cemiyetinin 2003 yılında yayınladığı rehberde glokom sınıflaması şu şekilde yapılmıştır(18).

A. Primer Konjenital Glokomlar

1. Primer Konjenital Glokom

2. Primer İnfantil Glokom

3. Konjenital Anomaliler İle İlişkili Glokom

- a. Aniridi
- b. Sturge-Weber sendromu
- c. Nörofibromatozis
- d. Marfan sendromu
- e. Pierre Robin sendromu
- f. Homosistinüri
- g. Goniodisjenezi (Axenfeld-Rieger sendromu, Peter's anomalisi)
- h. Lowe Sendromu

- i. Mikrosferofaki
- j. Mikrokornea
- k. Rubella
- l. Kromozomal Anomaliler

B. Primer Açık Açılı Glokomlar

- 1. Primer Jüvenil Glokom**
- 2. Primer Jüvenil Glokom Şüphesi**
- 3. Primer Açık Açılı Glokom/Yüksek Basınçlı Glokom**
- 4. Primer Açık Açılı Glokom Şüphesi**
- 5. Primer Açık Açılı Glokom/Normal Basınçlı Glokom**
- 6. Normal Basınçlı Glokom Şüphesi**
- 7. Oküler Hipertansiyon**

C. Sekonder Açık Açılı Glokomlar

1. Oftalmolojik Sebeplere Bağlı Sekonder Açık Açılı Glokomlar

- a. Psödoeksfolyasyon Glokomu
- b. Pigmenter Glokom
- c. Lense bağlı sekonder açık açılı glokom
 - i. Fakolitik glokom
 - ii. Lens partiküllerine bağlı glokom
 - iii. Fakoanflaktik glokom
- d. Göz içi kanama ile ilişkili glokom
- e. Üveitik glokom
- f. Göz içi tümörlere bağlı glokom
- g. Retina dekolmanı ile ilişkili glokom
- h. Oküler travmadan kaynaklanan açık açılı glokom

2. İatrojenik Sekonder Açık Açılı Glokomlar

- a. Kortikosteroid kullanımına bağlı glokom
- b. Oküler cerrahi ve laserden kaynaklanan glokom

3. Göz Dışı Sebeplerin Neden Olduğu Sekonder Açık Açılı Glokomlar

- a. Artmış episkleral venöz basınca bağlı glokom

D. Primer Açı Kapanması

1. Primer Açık Kapanması

- a. Akut Açık Kapanması Glokomu
- b. İntermittan Açık Kapanması Glokomu
- c. Kronik Açık Kapanması Glokomu

2. Akut Açık Kapanması Atağından Sonraki Dönem

3. Kapanabilir Açık (Açık Kapanması Riski)

E. Sekonder Açık Kapanması Glokomları (Sakg)

1. Pupil Bloğu İle Birlikte SAKG

2. Pupil Bloğu Olmaksızın Öne “Çekme” Mekanizması İle Oluşan SAKG

- a. Neovasküler Glokom
- b. İridokorneal Endotelial Sendrom

3. Pupil Bloğu Olmaksızın Arkadan “itme” Mekanizması İle Oluşan SAKG

- a. Aköz yanlış yönlendirme (Silier blok glokomu, malign glokom)
- b. İris ve silier cisim kistleri, göz içi tümörleri
- c. Vitre boşluğuna silikon yağı veya gaz verilmesi
- d. Üveal effüzyon
- e. Prematüre Retinopatisi (Evre V)

2.2 PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM (PAAG):

Primer açık açılı glokomda normal bir açık açı varlığında karakteristik optik sinir hasarı ve görme fonksiyonu kaybı vardır. Hastalık sinsi başlangıçlı, çift taraflı bir anterior optik nöropati türüdür, kronik ve ilerleyicidir. Her ne kadar GİB yüksekliği hastalıkla ilişkili olsa da, tanıyı koymak için GİB yüksekliği şart değildir. (19). PAAG en sık görülen açık açılı glokom tipi olup önlenabilir körlük nedenlerinin de başında gelmektedir. PAAG erken dönemlerde asemptomatik olduğundan tanı genellikle geri dönüşümsüz görme hasarı meydana geldikten sonra konmaktadır(20). Taramalar ile erken tanı ve uygun tedavi yapılarak görmede belirgin kayıp gelişmeden hastalık yakalanabilir.

2.2.1. PAAG'de Epidemiyoloji-prevalans:

Yaşlanan nüfus ile birlikte PAAG görülme sıklığı da artmaktadır. Tüm dünyada 2013 yılında yaklaşık 44 milyon PAAG olgusu mevcutken, 2020 yılında bu sayının 53 milyon dolayına çıkacağı tahmin edilmektedir. Etnik farklılıklara çok sık rastlanmakta, siyah ırkta beyaz ırk ve Asya ırkına göre daha fazla gözlenmektedir. En sık görüldüğü siyah ırkta prevalansı, 60 yaşında %5,2, 80 yaşında %12,2 olarak bulunmuştur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bazı çalışmalarda kadın ve erkeklerde benzer oranlarda, bazı çalışmalarda ise erkeklerde biraz daha fazla gözlenmiştir(21).

2.2.2. PAAG Genetik :

PAAG için aile öyküsü risk faktörüdür. Bu sonuç da genetik geçişin önemini ortaya çıkarmaktadır. Genetik geçişte özellikle üç gen önem kazanmaktadır. Bu genler miyosilin (MYOC), optinörin (OPTN) ve TANK bağlayıcı kinaz 1 (TBK1) olarak sayılmaktadır. Myosilin gen mutasyonu PAAG patogeneğinde etkili olduğu düşünülen en önemli genetik bozukluklardan birisidir(22). Bu gende 40 a yakın mutasyon saptanmış olmakla birlikte PAAG hastalarının sadece %3-4 de bu mutasyonlar görülmüştür. ATXN2 ve TXNRD2 genleri de son yıllarda üzerinde durulan ve PAAG gelişimde önemli olduğu vurgulanan genlerdir. Baever Dam Göz çalışmasında 2, 5, 6, 7, 12, 15 ve 19 nolu kromozomlarda 7 lokusun GİB ile ilişkili olduğu bulunmuştur (23). Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir(24).

2.2.3. PAAG Risk faktörleri

A-Demografik risk faktörleri:

1. İleri yaş: PAAG gelişimi ve progresyonda ileri yaş en önemli risk faktörlerinden birisidir. Baltimor Göz Çalışmasında özellikle siyah ırkta 80 yaş ve üzeri olgularda PAAG prevalansının %11'i geçtiği bildirilmektedir(25). Collaboratif İntial Glaucoma Treatment çalışmasında 60 yaş ve üzeri glokom olgularında 40 yaşındaki olgulara göre daha fazla görme alanı kaybı geliştiği bildirilmiştir(26).

2. Irk: PAAG Afrika ırkında beyaz ırka göre 6 kat daha fazla görülmektedir. Yine Latin ırkında ve Afrika kökenli Amerikalılarda da diğer ırklara göre daha

yaygındır. Bu ırklarda PAAG daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve PAAG ye bağlı körlük prevalansı 6 kat daha fazla oranda görülmektedir(27).

3. Pozitif aile öyküsü: Belirgin bir kalıtım şekli bulunmamakla birlikte, aile hikayesi de iyi bilinen bir risk faktörüdür. PAAG’lu hastaların kardeşlerinde glokom gelişme riski 3.7 kat daha fazla iken, çocuklarında ve diğer akrabalarında bu oran daha az bulunmuştur. Bunun yanında PAAG’li hastanın birinci derece akrabalarında PAAG riskinin normal popülasyona göre 7-10 kat yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur(28). Baltimore Göz Çalışması’nda birinci derece akrabalarında PAAG olan bireylerde PAAG gelişme riski, olmayanlara göre 2,9 kat artmış bulunmuştur ve PAAG olgularında ailede glokom hikayesi sıklığı %13 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle ailesinde glokom olan olguların periyodik olarak glokom açısından taranması gerekir. PAAG gelişiminde rolü olan bazı aleller saptansa da PAAG için rutin genetik tarama önerilmemektedir(25).

4. Sistemik kan basıncı değişiklikleri (hipertansiyon ve hipotansiyon): Arteriyel hipertansiyonla, PAAG arasında belirgin bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Blue Mountain göz çalışmasında sistemik hipertansiyon, glokomu olan hastalarda %65,7 iken glokomu olmayan hastalarda %45.4 oranında saptanmıştır. Sistolik kan basıncı 130 mmHg üzerinde olan olgularda PAAG prevalansının yüksek olduğu bulunmuştur (29,35). Sistemik hipertansiyonun, siliyer cismin perfüzyonunu artırarak aköz yapımını artırabildiği ve GİB’in yükselmesine yol açabileceği düşünülmektedir. Glokomatöz hasarın ilerlemesinde sistemik hipotansiyonun ve nokturnal kan basıncı düşüşlerinin rolü de gösterilmiştir (30,31). Arteriyel hipotansiyon optik sinir başı (OSB) perfüzyon basıncını düşürerek; uzun süreli sistemik hipertansiyon ise OSB’nın kapiller kan akımını azaltarak etkili olabilirler.

5. Diabetes mellitus ve diğer metabolik hastalıklar: PAAG gelişiminde diabetin etkisi tartışmalı olup, bazı çalışmalarda PAAG prevalansı diabetik kişilerde (%4,2) diabet olmayanlara (%2) göre daha yüksek bulunmuştur(32). Ancak Baltimore göz taramasında ise diabet ve PAAG arasında zayıf ilişki bulunmuştur (25). Bu konuda tartışmalı görüşler olsa da son yapılan bir meta analizde tip-2 diabetin glokom için risk oluşturduğu ve yüksek GİB ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33).

6. Sigara içimi. Beaver Dam çalışmasında, ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olan sigara kullanımının, glokom için bağımsız bir risk olmadığı tanımlanmıştır. Ancak sigara kullanımı küçük damar hastalığı tablosu yaratarak optik disk perfüzyonu üzerinde olumsuz etkili olabilir(34).

7. Kortikosteroid duyarlılığı: Topikal ve sistemik kortikosteroidler genel popülasyonun yaklaşık %30'unda ve PAAG luların 1.derece yakınlarında yaklaşık %60 oranında GİB'da anlamlı artış ile birliktelik göstermektedir (36).

8. Diğer faktörler: Translaminer basınç farkı GİB ve kafa içi basıncı arasındaki farktır. Lumbal ponksiyon yapılan glokomlu hastalarda GİB yüksek kafa içi basınç düşük bulunmuştur(37). Oküler hipertansiyonlu hastalarda ise kafa içi basıncı yüksektir. Kafa içi basıncının glokomda risk faktörü olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya gerek vardır

B- Göze ait risk faktörleri

1. Yüksek göz içi basıncı: En önemli risk faktörüdür. Bir hastada yüksek GİB'in glokomatöz hasarı nasıl başlattığı konusunda birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlar arasında en çok kabul görenleri mekanik teori ve iskemik teoridir. Mekanik teoriye göre yüksek GİB lamina kribroza yoluyla buradan geçen aksonları sıkıştırarak hasara neden olmaktadır. İskemik teoride ise vasküler fonksiyon bozukluğu nedeni ile optik sinir başında iskemi meydana gelmektedir. Vasküler ve mekanik nedenlerden dolayı meydana gelen aksoplazmik akımdaki bozulmaya ilaveten glokomatöz optik nöropatide etkili diğer faktörler ise retinal glutamat seviyesinde artışa bağlı exitotoksik hasar, nöronal büyüme faktörlerinde azalma, nitrik oksit sentaz aktivitesinde artışa bağlı peroksinitrit toksisitesi ve oksidatif stres sayılabilir. Bu mekanizmalar arasında tek müdahale edilebilen faktör GİB olduğundan araştırmalar bu yönde yoğunlaşmıştır(38). GİB ne kadar yüksekse glokomatöz optik sinir başı hasarı o kadar hızlı ilerleyecektir. Glokomatöz hasarın hangi GİB seviyesinde oluşacağı konusunda kesin bir rakam vermek güç olmakla birlikte GİB 28 mmHg olan hastada görme alanı kaybı 22 mmHg olan hastaya göre 15 kat daha fazladır (39).

2. Oküler perfüzyon basıncında düşüklük; Oküler perfüzyon basıncı, kan basıncı ile GİB arasındaki farktır. Oküler perfüzyon basıncındaki düşüklük ile

glokomatöz optik sinir başı hasarı arasında yakın ilişki vardır(35). Diastolik perfüzyon basıncı 50 mmHg altında olan olgularda PAAG görülme riski artmaktadır. EMGT çalışmasında sistolik perfüzyon basıncı 125 mmHg altında olanlarda glokomatöz progresyon riskinin arttığı gösterilmiştir(40). Son yapılan araştırmalarda nokturnal ortalama arteriyel kan basıncının gündüz basıncından 10 mmHg daha düşük olması, glokomatöz progresyon için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(40). Düşük diastolik perfüzyon basıncının sadece sistemik hipertansiyon için tedavi almakta olan hastalarda glokom için risk oluşturduğu bildirilmiştir(41).

3. Yüksek miyopi: Geniş katılımlı çapraz kesit epidemiyolojik çalışmalarda miyopisi olan kişilerde PAAG prevalansının olmayanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur(42,43). LALES çalışmasından elde edilen verilere göre aksiyel uzunluğu yüksek olan olgularda glokom prevalansının yüksek olduğu bildirilmektedir. Aksiyel miyopisi olan olgular, lamina kribroza seviyesinde skleral desteğin zayıf olması nedeniyle glokomatöz hasar gelişimine daha yatkın olmaktadır(44).

4. İnce kornea ve düşük kornea histerezi: Toplum araştırmalarında normal kabul edilen merkezi kornea kalınlığı 500-550 mikron arası değişmektedir. Ayrıca korneanın sadece kalınlığı değil yapısal özellikleri de (basınca karşı verdiği esneme–düzeltme yanıtı=histerezi) GİB ölçümlerini etkilemektedir(45). Oküler hipertansiyon hastalarında ince kornea varlığı PAAG’a dönüşüm için risk faktörüdür. Bu durum bir taraftan daha ince kornada yanlış olarak düşük ölçüm yapılmasına bir taraftan da daha ince korneaya sahip bireylerin optik disk etrafındaki destek dokularının da zayıf olması ve muhtemel hasarın daha yüksek olabileceği teorisine dayanmaktadır(46).

5. Optik disk başı (OSB) değişiklikleri:

a. Çukurluk disk oranındaki artış: glokomatöz progresyon için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte bu parametrenin glokom gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır(47).

b. Yüksek vertikal çukurluk/disk oranı

c. Optik disk hemorajisi: glokomatöz görme alanı kaybı ve glokom gelişimi açısından bir başka önemli risk faktörüdür.

6. Görme alanında yüksek patern standart deviasyon(Bkz.bölüm 2.3.4)

2.2.4. Glokomatöz hasarın patogenezi

Glokom patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamasına rağmen, yüksek GİB seviyesinin RGH nin ölümü ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Aköz hümor üreten siliyer cisim ile karşısında drenajı sağlayan trabeküler ağ ve üveasklral yol arasındaki denge GİB'nı belirler. Açık açılı glokomu olan hastalarda trabeküler ağ boyunca aköz dışa atımına direnç vardır. Drenaj yollarının tipik olarak irisle tıkalı olduğu durumda ise kapalı açılı glokom oluşur.

Optik disk başında çukurlaşma ya da fizyolojik çukurlukta genişleme, damarlarda dirseklenme ve itilme, renk değişimi, hemorajiler ve retina sinir lifi tabakası (RSLT)'nda atrofi glokoma ait tipik bulgulardır(48).

Glokomda görülen sinir harabiyetinin diğer optik nöropatilerden farkı, retina gangliyon hücre aksonları ile beraber glial doku kaybı da olmasıdır (49).

Glokomda en erken değişiklikler lamina kribroza seviyesinde başlar. Lamina kribroza, optik sinir liflerinin içinden geçerek gözü terk ettiği 10 kadar paralel laminadan oluşur. Sinir liflerinin geçebilmesi için üzerinde yaklaşık 500-600 tane delik vardır. Bu deliklerin çapları üst ve alt kutupta daha büyüktür ve daha az miktarda bağ dokusu içerir. Bu nedenle glokomda artan basınca karşı direnç üst ve alt kutuplarda daha zayıftır ve sinir harabiyeti önce bu bölgelerde başlar. Sonuçta glokom için tipik olan kum saati şeklinde sinir harabiyeti ortaya çıkar(52). Glokom patogenezi bir takım teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır, ancak hala tartışılmaya açıktır.

1. Mekanik Teori

İlk defa 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılan bu teoriye göre yüksek göz içi basıncı sklral duvarda gerilim oluşturur. Bağ doku desteğinin daha az olduğu Lamina kribrosanın (LK) her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Lamina kribrosadaki delikler üst ve alt kutuplarda daha geniştir. Buradan geniş çaplı sinir lifleri geçer. Bu bölgede kollagen doku liflerinin az olması lamina kribrosanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına neden olur. Bu distorsiyon korpus genikulatum lateraleye (KGL) olan aksoplazmik akımı bozar , nörotrofin salınımı azalır ve optik atrofiye yol açar(51).

2. İskemik Teori:

Göz içi basıncının düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi göz içi basıncı yüksekliği dışında başka faktörlerin de optik nöropatiden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Bu durumdan sorumlu başlıca faktörler; optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, anormal vasküler rezistans, sistemik hipotansiyondur. Optik sinir başını besleyen damarlardaki perfüzyon basıncı düşüklüğü doku beslenmesini bozar ve akson atrofisine neden olur. Perfüzyon basıncı gözdeki arterler ve venler arasındaki basınç farkıdır. Oküler kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler rezistans ile ters orantılıdır(49). Özellikle peripapiller koroid dokusunun perfüzyon basıncının düşmesi optik sinir başının olumsuz yönde etkilenmesine sebep olur. Sistemik hipotansiyon oküler kan akımını azaltan önemli bir faktördür. Normotansif glokom olgularında ambulator olarak kan basıncının monitörize edilmesi sonucunda, nokturnal diastolik kan basıncında ciddi düşüşler saptanmıştır (30, 31, 49). Bu düşüşler de oküler kan akımını bozarak glokomatöz optik nöropatiye neden olmaktadır. Özellikle geceleri (sabaha kadar) hastanın diastolik kan basıncı 50 mmHg altına düşerse perfüzyon basıncı yeterli olmaz ve optik sinir/retina beslenmesi bozurlur (nokturnal hipotansiyon). Hastalarda görme alanı kayıpları hızla ilerler. Bu nedenle bu hastalar hipertansiyon nedeniyle antihipertansif ilaçları gece yatarken kullanmamalıdır(31).

Retinal dokulardaki kan akımı, santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik sinir sisteminden bağımsız olarak otoregülasyon adı verilen lokal (nitrik oksit, prostoglandinler, endotelin ve renin-anjiyotensin sistemi) ve metabolik faktörlerle idare edilir. Sağlıklı bir gözde GİB'in 30-35 mmHg değerlerine kadar otoregülasyon normal bir şekilde sürer. Glokom olgularının migren ve Reynaud Fenomeni gibi hastalıklarla sıklıkla beraber görülmesi, etyolojide vazospastik bir komponentin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (2,5,6,49).

3. Apoptozis Teorisi

Apoptozis; nekrozdan farklı olarak inflamasyonla beraber olmayan, genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür. Apoptozisin oluşumunu sağlayan nörotoksik

eksitotoksinlerden birisi olan Glutamat, glokomlu olguların vitreusunda yüksek düzeyde saptanmıştır(53). Yine yapılan çalışmalarda glokomlu olguların gangliyon hücrelerinde immunoglobulin birikimlerine rastlanmıştır. Bu bulgular retina gangliyon hücrelerinin, apoptozis tipi hücre ölümüne uğradığı fikrini desteklemektedir(53,54).

2.2.5. Erken glokomda optik sinir başı değişiklikleri:

Optik diskteki glokomatöz değişiklikler, intrapapiller ve parapapiller bölgelerde izlenir. Bu iki yapıyı optik diskin ön duvarını oluşturan Elsching'in peripapiller skleral halkası ayırır(55).

Erken glokom döneminde hücre metabolizması ve dokunun mikromimari yapısı yaşa bağlı değişimlere eklenen patolojik değişimlere uğrar. Bu değişimler OSB bağ dokusunun mekanik yetmezliğe uğraması ve akson hasarı mekanizmaları ile olur. Erken glokomatöz hasar yakalamak çok zor olduğu için kadavra üzerinde henüz çalışılmamıştır. Ancak bir çalışmada maymun gözlerinde oluşturulan GIB'deki değişimler ile peripapiller sklera ve LK'nın değişen yapısı konfokal laser oftalmoskopi ile belirlenmiştir.

Bu değişimler:

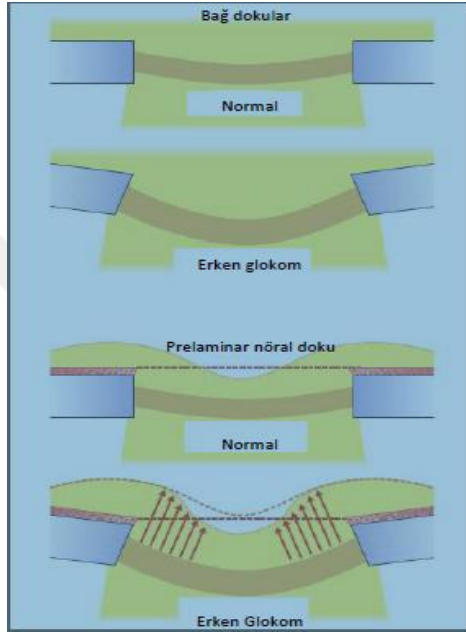
1. Nöral kanalın genişleyip uzaması
2. Lamina kribrozanın kalınlaşıp posteriora doğru peripapillar sklera ile beraber deforme olması.
3. Lamina kribrozanın hiperkompliyansı
4. Peripapiller viskoelastik materyal özelliklerinde görülen değişiklikler.
5. Prelaminar sinir dokusunun kalınlaşması.

Lamina kribroza kalınlaşması, aksonal şişme, doku ödemi, gliosis ve bağ doku remodelizasyonu gibi değişiklikler yeni bağ dokusu sentezi nedeniyle olur. Üç boyutlu modellemeler bağ dokusundaki hacim artışının %50-100 arasında olduğunu göstermiştir(56)

Aksoplazmik taşınma ve diğer hücresel aktiviteler ve oküler kan dolaşımının erken glokomdaki değişimleri ilgili çalışmalar henüz yeterli değildir. Son zamanlardaki maymun ve rat çalışmalarında erken glokomatöz dönemde TGF- β 1 ve

TGF- β 2 ekspresyonlarında değişimlerin olduğu ve hasarın fazla olduğu yerlerde aquaporin-4 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş. Buradan erken dönemde protein sentezindeki artma ve azalmaların aksonal hasardan çok GİB değişimleri ile ilgili olduğu bulunmuştur(56,57).

şekil:2.1 OSB Erken glokomatöz değişiklikler.



Erken dönem glokomatöz değişimlerin modellemelerinin sagittal kesitlerini görmekteyiz:

Üstte lamina kribroza ve peripapiller skleranın değişimi tarif edilmektedir. Lamina kribroza kalınlaşır. Peripapillar sklera ve lamina kribroza posteriora doğru deforme olur.

Skleral kanal posteriora doğru uzar. Altta prelaminar sinir dokusu değişimleri tarif edilmektedir. Kesikli doğrusal hat Bruch membranı hizasını göstermektedir. Optik sinir başı çanağı arkaya doğru uzarken prelaminar sinir dokusu kalınlaşır (sarı renk sinir dokuyu göstermekte, oklar kalınlığı ifade etmektedir).

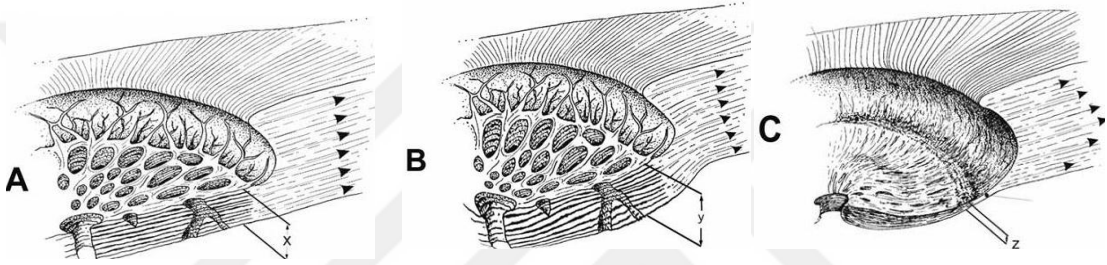
2.2.6. Geç glokomda optik sinir başındaki değişiklikler:

Geç dönem glokomdaki OSB değişiklikleri LK'daki deformasyona bağlı skleral kanalın OD sınırından arkaya doğru ekskavasyonu, sıkışması LK'nın rijiditesinin artması gibi değişikliklerdir. Hücresel boyutta bahsedecek olursak astrosit membran kalınlığı artışı ve hasarı, elastin liflerinin deformasyonu, ekstrasellüler matriksin remodelizasyonu gibi değişimler olur. Bu değişimler GİB'e bağlı hücresel sentezdeki oynamalardan kaynaklanır(58)

Aksonal transport, optik sinir başı, retinal ve koroidal kan akımı ileri glokomda etkilenir. Ancak optik sinir başı kapiller dolaşımının peripapiller sklera ve lamina kribroza seviyesinde incelenmesini olanaklı kılan bir yöntem henüz bulunamamıştır. Bu yüzden İOB bağımlı veya bağımsız optik sinir başı kan akımı ile glial hücre aktivitesi retinal gangliyon hücre aktivitesi arasındaki primer ilişki henüz ortaya konulamamıştır(58,59)

İntegrinler, mekanik iletim ve bağlantı proteinleridir. Laminar astrosit ve kapiller endotel hücre membranlarını kat ederek ESM ligandlarına bağlanarak sitoskeletal yapıları hücreler arası yapılara bağlar. Yapılan bir çalışmada, integrin hasarının da glokomatöz defekt ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(60).

Erken dönemden geç döneme geçişte biyomekanik, hücresel cevap ve doku remodelizasyonu hakkında pek az şey bilmekteyiz. Ancak bu değişimlerin, İOB nedenli stres ve gerinimin, laminar uzantılardaki bağ dokusuna direkt veya doku içerisindeki kapiller dolaşım ve astrositler aracılığıyla bağ dokusuna dolaylı etkileri sonucunda olduğunu bilmekteyiz(58)



Şekil.2.2 LK'nın ve OSB'nin geç dönemde yapısal değişiklikleri

A. Lamina kribrozanın kalınlığı (x), İOB sonucu oluşan dairesel stresin peripapiller sklerada oluşturduğu traksiyon (oklar) B. Glokomun erken döneminde laminar uzantıların katastrofik yetmezliği yerine, kalınlaşması (y) ve posteriora doğru kalıcı deformasyonu olur. Posterior skleral kanal genişler. Bu durum glokomun erken döneminde fiziksel parçalanma ve belirgin ekskavasyondan ziyade mekanik yetmezlik ve bağ dokusu remodelizasyonu olduğunu gösterir C. Hastalık ilerledikçe anterior laminar uzantılar mekanik tükenmeye, sıkışmaya (z) ve skarlaşmaya başlar. Lamina kribrozanın skleraya insersiyonu posteriora kayar. Skleral kanal genişler ve derinleşir, tipik çanaklaşma ve ekskavatif görünümüne ulaşır

2.2.7. Glokomda OSB kısımlarındaki değişiklikler:

2.2.7.1. İntrapapiller disk değişiklikleri

Optik diskin ortalama alanı 2,1 - 2,8 mm² arasında değişir, varyasyonlar gösterebilir. Optik disk çapı beyaz ırkta küçük, asya ırkında orta, siyah ırkta ise daha büyük olma eğilimindedir. Optik diskin bu yapısal farklılığı, arka kutup muayenesinde ve topografik görüntülerdeki C/D alanının hesaplanmasında zorluk oluşturmaktadır. C/D oranı hesaplanırken önemli olan horizontal çapın, vertikal çapa bölünmesi ile elde edilen değerin 1 den farklı olmasıdır(55). Vertikal C/D oranı daha

anlamlıdır. Optik diskin yapısal farklılıklarını ayırt ederek, glokomda meydana gelen değişiklikler şöyle sıralanabilir;

a-Nöroretinal rimde incelme: Glokomda nöroretinal rim alanı ve rim hacmi önemli parametrelerdir. Nöroretinal rimin alanı, hacmi ve şekli, akson ve scleral porların sayısı ile doğru orantılıdır. Normalde nöroretinal rimin alanı dikey, optik çukurluk ise yatay olarak ovaldir. Nöroretinal rimin alanı alt bölgede en geniştir. Bunu üst, nazal ve temporal bölgeler izler(İSNT kuralı). Glokomda nöroretinal rimin alan kaybı alt temporal bölgeden başlar, bunu üst temporal, alt nazal ve üst nazal bölgelerde kayıplar izler(61). Nöroretinal rimde incelen alanlara bakılarak RSLT'deki aksonal kayıp belirlenebilir. Nöroretinal rimin alt temporalı incelendiğinde GA'da horizontal raphe'nin üstünde nazal step veya arkuat skotom olarak defekt izlenir(62).

b-Optik çukurlukta genişleme: Optik çukurluğun yatay çapı, dikey çaptan % 7,7 -7,9 daha geniştir. Optik çukurluk bu farktan dolayı yatay düzlemde oval izlenir. Optik disk ise dikey olarak ovaldir. Optik diskin ve optik çukurluğun alanı bireyler arasında farklılık sergileyebilir. Glokomda RSLT ve retina ganglion hücre aksonlarında kayıp ile beraber optik çukurluk alanında genişleme ve derinliğinde progresif bir artış gözlenir(62).

c-Çukurluk / Disk oranında artış: C/D oranı bazı kişilerde fizyolojik olarak 0,6-0,7 gibi yüksek bir değerde olabilir. Bu yüzden iki göz arasındaki C/D oranları farkının 0, 2 den büyük olması ve dikey C/D'nin yatay C/D'ye oranının 1'den büyük olması glokom lehine değerlendirebiliriz(63).

d-Disk Hemorajileri: Glokom hastalarının %1,4 'ünde görülür. Disk hemorajileri normotansif glokomlularda daha sık olmakla beraber, PAAG'de de lokalize sinir lifi defektleri, nöroretinal rim çentiklenmesi ve görme alanı kaybı ile birliktelik gösterir. Disk hemorajisi olan gözlerde progresyon olasılığı daha fazladır (65). Hemoraji oluşumundan 1-7 yıl sonra disk ve görme alanı değişiklikleri belirgin hale gelir(64).

2.2.7.2. Parapapiller disk çevresi değişiklikleri

a-Parapapiller koryoretinal atrofi: Optik disk sınırındaki parapapiller bölge alfa ve beta zonu olarak ikiye ayrılır. Periferik alfa zonu, koryoretinal dokuda incelme, hipo ve hiperpigmente alanlar olarak izlenir. Santral beta zonu, periferik alfa zonu ve peripapiller skleral halka ile komşudur. Beta zonu, retina pigment epiteli ve koryokapillarisin belirgin atrofiye uğraması sonucu, koroidal damarlar ve skleranın belirginleşmesi ile karakterizedir. Glokomatöz atrofide her iki zon genişlemiştir ve optik sinir hasarını gösteren diğer kriterlerle birliktelik gösterir(50). Parapapiller koryoretinal atrofinin yerleşimi nöroretinal rim kaybının görüldüğü kadran ile uyumludur(62).

b-Retinal Damar Çapları: Optik sinir hasarı olan gözlerde retinal damar çaplarında daralma gözlenir. Bu değişim glokoma spesifik olmamakla birlikte optik sinir hasarı ile korelasyon gösterir (64).

c-RSLT'de Kayıp: Glokom hastalarında RSLT'de lokalize ve difüz kayıplar izlenir. Lokalize kayıplar klinik olarak glokoma daha spesifiktir ve kolay tanınır. RSLT'de yer alan retina ganglion hücre aksonlarında % 40-50' ye varan kayıplardan sonra görme alanında fonksiyonel kayıp gözlenir. RSLT'deki glokomatöz değişiklikler kırmızıdan yoksun direkt oftalmoskop muayenesi ile rahatça izlenebilir (64). RSLT'de lokalize sinir lifi defektleri en sık alt temporal bölgede, daha sonra da üst temporal bölgede görülür. Glokomatöz gözlerde her yıl yaklaşık 5000 adet sinir lifi kaybı olur.(64). RSLT incelemesi günümüzde daha çok optik kohorens tomografi (OKT) ile incelenmektedir. OKT ilerideki bölümde detaylı anlatılacaktır.

2.3. PAAG'DE TANI YÖNTEMLERİ VE KLİNİK BULGULAR:

PAAG sinsi, kronik seyirli, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Çoğu zaman terminal döneme kadar hiç bir belirti vermez, özellikle genç olgularda hafif kornea ödemeine bağlı ışıktan rahatsız olma ve ışık etrafında hale görüntüsü gibi şikayetler olabilir.

2.3.1. Anemnez :

Hastanın muayenesine başlamadan önce sorulması gerekenler;

- Refraksiyon kusuru, göze ait travma,
- Aile öyküsü
- Irk, etnik köken
- Sistemik anamnez (astım, migren, vazospazm, diabetes, kardiyovasküler hastalık)
- Kullanmakta olduğu topikal, oral veya inhaler ilaçlar (özellikle steroid)
- LASIK veya fotorefraktif keratektomi (korneanın incilmesi nedeniyle GİB hatalı olarak düşük ölçülür)
- Geçirilmiş göz cerrahisi (katarakt, glokom cerrahisi, travma, vitreoretinal cerrahi)
- Şikayetleri (gece görme ve araba kullanma zorlukları, karanlık adaptasyonunda uzama, merdiven inme ve okumada artan güçlük, sık düşme ve kırık öyküsü vs)

2.3.2. Ayrıntılı Oftalmolojik Muayene:

Hastanın görme keskinliği, pupilla muayenesi, ön segment muayenesi, GİB ölçümü, gonyoskopik muayene, optik sinir başı ve retina sinir lifi muayenesi yapılmalıdır.

2.3.2.1. GİB Ölçümü:

GİB ölçümünün en pratik ve hızlı yöntemi havalı tonometrelerle ölçümdür. Ancak GİB ölçümünde altın standart Goldmann Applanasyon Tonometrisidir(GAT). GAT, biyomikroskoba monte edilmiş bir çift prizmadan oluşur ve korneayı 3,06 mm çaplı bir dairesel alanda düzleştirir. GİB özellikle glokom hastalarında gün içinde fluktuasyonlar gösterir. Özellikle sabah saatlerinde artar. Bu diurnal varyasyonu ve kullanılan antiglokomatöz etkinliğini değerlendirmek için GİB'in saat kaçta ölçüldüğü kaydedilmeli ve GİB birkaç kez ölçüldükten sonra tedavi planlanmalıdır(49).

Ayrıca santral kornea kalınlığı (SKK) ve korneal histerezis (KH) gibi korneal özellikler GİB'in farklı ölçülmesine neden olmaktadır. SKK kalın ise GİB ölçüm değeri gerçek değerinden fazla, SKK ince ise gerçek değerinden daha az çıkar(45)

SKK pakimetri yöntemiyle ölçülür ve normal değerleri 544 ± 34 'tür. Ancak GİB ölçümünün SKK'dan etkilenmediği yeni yöntemler ve cihazlar geliştirilmiştir. Bunlardan biri oküler response analyser (ORA) cihazıdır. ORA cihazının ölçüm parametrelerinden biri olan İOPcc değeri kornea kalınlığı ve biyomekaniğinden etkilenmeyen gerçek GİB'i yansıttığı bildirilmektedir. ORA aynı zamanda korneanın rijidite ölçütü olan korneal histerezis (KH) değerini de ölçmektedir. KH'in düşük olduğu olgularda glokom progresyonunun daha hızlı olduğu gösterilmiştir(46). Başka bir cihaz olan Pascal Dinamik Kontour Tonometrisinin (PDKT) de SKK ve kornea biyomekaniğinden etkilenmeden GİB ölçtüğü bildirilmektedir. PDKT ayrıca sistol ve diastolde oküler kan akım değişiklikleri ile değişen pulsatil GİB farkını da ölçebilir.

Ayrıca kornea yüzeyi bozuk olan (özellikle santarilde) gözlerde tonopen ile daha uygun GİB ölçümleri yapılabilir.

2.3.2.2 Pakimetri (=Santral Kornea Kalınlığı (SKK) ölçümü):

Kornea kalınlığının ölçülmesi işlemine pakimetri denmektedir. Normal kornea kalınlığı santralde ortalama 0.52 mm'dir, parasantral (0.52 mm'den 0.57 mm'ye) ve periferik zonlara doğru (0.63 mm'den 0.67 mm'ye) kalınlaşır. Korneanın en ince yeri genellikle kornea merkezinin 1.5 mm temporalidir(67). Kornea kalınlığını ölçmek için kullanılan optik pakimetreler teknik olarak optik çiftleme veya optik odaklama prensiplerine bağlı olarak çalışmaktadır(68).

Günümüzde ultrasonik pakimetre, speküler mikroskopi, konfokal mikroskopi, optik koherens tomografi, lazer doppler interferometri, yüksek frekanslı ultrason dijital işleme, Orbscan ve Pentacam gibi cihazlarla kornea kalınlığı ölçülebilmektedir(66).

2.3.2.3 Gonyoskopi :

Gonyoskopi glokom tanı ve takibinde olmazsa olmaz denilen en önemli muayene metodlarından biridir. Gonyoskopide amaç ön kamara açısı ya da iridokorneal açının görülerek değerlendirilmesidir(69). Bu bölge aköz dışı akımının gerçekleştiği trabekülümün yer aldığı ve rutin biyomikroskopik inceleme ile görülemeyen bir bölgedir(69). Bu açı bölgesi Goldmann gonyolensinin küçük aynası 360 derece çevrilerek veya Sussman gonyolensinin 4 aynası ile çevrilmeden tüm

kadranlardan görülebilir. Açı genişliğinin derecelendirilmesinde farklı sistemler kullanılır. En sık kullanılan sistem Shaffer sınıflamasıdır.

Schaffer Sınıflaması (Şekil 2.3)

Grade 4: Karakteristik olarak myopi ve afakide rastlanan silier cismin rahatlıkla görülebildiği en geniş açıdır. Kapanması mümkün değildir.

Grade 3: En azından skleral mahmuzun seçilebildiği açık bir açıdır. Bunun da kapanmasının imkanı yoktur.

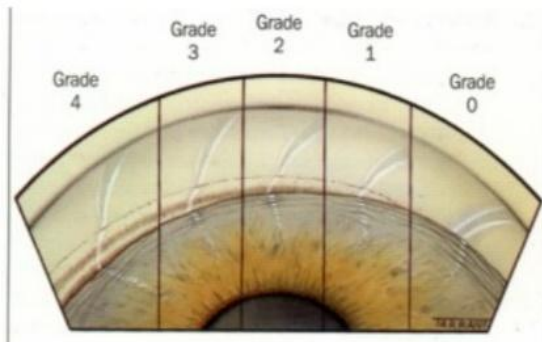
Grade 2: Sadece trabekülumun izlenebildiği orta dereceli dar bir açıdır. Bu açının kapanması mümkünse de pek muhtemel değildir.

Grade 1: Sadece schwalbe hattının ve belki de trabekülumun en üst kısmının izlenebildiği oldukça dar bir açıdır. Kapanma riski yüksektir. Yarık (slit) şeklinde açı, gözle görülür bir iridokorneal temas bulunmasa da açı elemanlarının bir tanesi dahi izlenemez. Bu açı kapanma yönünden en büyük riski taşımaktadır.

Grade 0: İridokorneal temas seviyesinde kapanmış olan açıdır. Korneal kamanın tepe noktasının seçilemeyişiyle teşhis edilir(70).

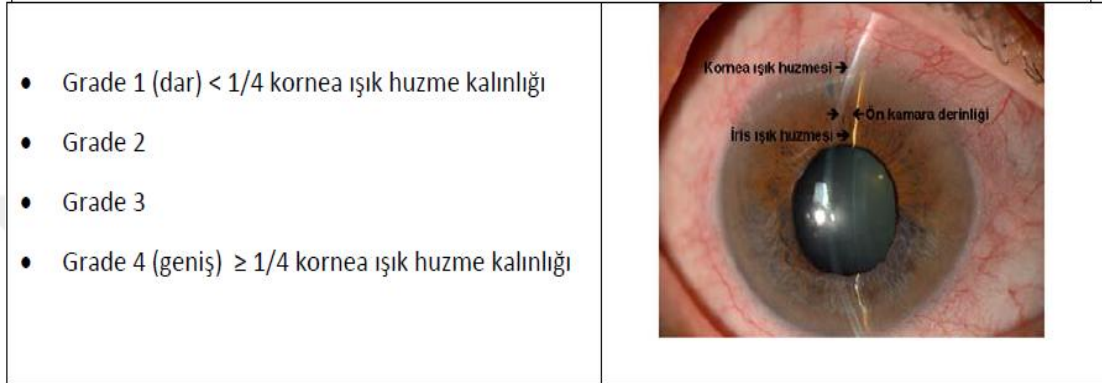
Şekil 2.3. Schaffer sınıflaması

Schaffer's Grading System



Gonyoskopik muayene yapılamazsa **Van Herick yöntemi** ile 60 derecelik slit ışıktaki kornea ve iris üzerine düşen ışık çizgileri arasındaki mesafe değerlendirilerek ön kamara derinliği ve dolayısıyla açı genişliği hakkında kabaca fikir edinilebilir(Şekil 2.4)

Şekil 2.4 Van Herick Yöntemi



2.3.2.4 Optik Sinir Başı (OSB) İncelemesi

OSB muayenesi glokom tanı ve takibinde en önemli muayenelerden birisidir. Erken evre glomatöz gözlerde OSB değişikliklerini ayırt etmek mümkün olmayabilir ancak dikkatli bir muayenede glokom şüphesi uyandıracak bulgular izlenebilir. OSB muayenesi direkt, indirekt oftalmoskopi ya da biyomikroskopi 78 D veya 90D lensler ile yapılabilir. Glomatöz OSB’de başlıca bulgular, nöroretinal rimde incelme, çentiklenme, optik çukurlukta vertikal genişleme, çukurluk artışı, damarlarda nazale itilme gibi daha da artırılacak değişiklikler zaten yukarıda detaylı anlatılmıştır (Bkz bölüm 2.2.7).

Ancak son yıllarda teknolojinin ilerlemesi sebebiyle optik kohrens tomografi (OKT), tarayıcı laser oftalmoskopi (Heidelberg Retinal Tomografi-3 (HRT-3) tarayıcı laser polarimetri gibi gelişmiş bilgisayar sistemli OSB ayrıntılı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır(72). Bu görüntüleme yöntemleri ile glomu görme alan hasarı oluşmadan önce tespit etmek mümkündür. Fakat yapılan bu görüntülemelerin anormal çıkması hastanın kesin glom olduğu anlamına gelmez. Bu yüzden klinik karar verirken tek başlarına ölçüt olarak kullanılmamalıdır ve klinik muayene ve görme alanıyla bir bütün olarak değerlendirilmelidir(73.74).

2.3.3. Glokomda Makula Ölçümünün Önemi:

Retina Gangliyon hücrelerinin(RGH) yaklaşık %50'si makula bölgesinde olduğu için makula kalınlığı RGH kaybını daha iyi gösterir. Peripapiller RSLT kalınlığı miyopi derecesi, yaş, ırk, aksiyel uzunluk ve optik disk alanından etkilenir, ancak makula bölgesi bu faktörlerden daha az etkilenmektedir(39). Ganglion hücre kompleksi (GHK), ganglion hücre gövdeleri, sinir lifi tabakası ve iç pleksiform tabakanın hepsinin birlikte oluşturduğu bir bütündür. Günümüzde Spektral Domaine OKT ve Swept source OKT cihazları daha yüksek çözünürlüğe sahip oldukları için GHK'ni iyi bir şekilde görüntüleyip ve analiz edilebilirler(75).

2.3.4. Görme Alanı Değerlendirilmesi:

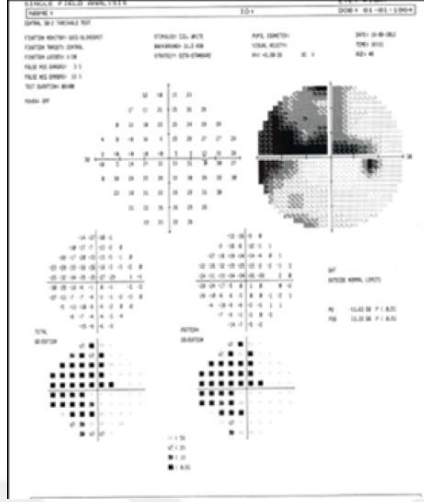
Görme alanı (GA), sabit bir noktaya bakarken görülebilen tüm alan olarak tanımlanabilir. Sınırları üstte 60, nazalde 65, altta 75 ve temporalde 100 derecedir (76,77).

GA günümüzde standart otomatize perimetri ile beyaz zeminde beyaz uyaran ile yapılır. Hastadaki glokom evresine göre GA test stratejisi belirlenir. Hafif ve orta derece glokomatöz evrede 24-2 ve 30-2, ileri evrede ise 10-2 test stratejisi daha uygun olur. GA cihazlarında progresyon analiz programı günümüzde mevcuttur. Yapılan bilimsel çalışmaların çoğunda Humphrey (Zeiss) cihazı tercih edilmektedir. Farklı boy ve ışık şiddetinde uyaran üretebilen bilgisayarlı statik bir perimetredir. Zemin aydınlığı 15 dB'dir. Uyaran şiddeti ise 0 dB -51 dB arasında değişebilir(77).

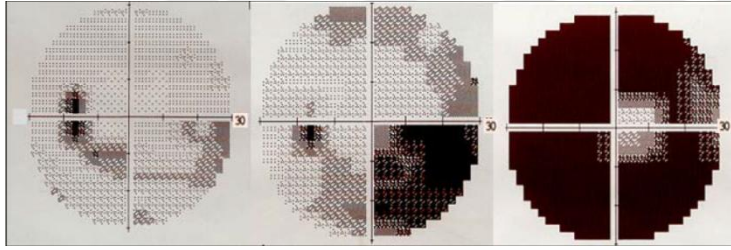
2.3.4.1. Glokom tanısı için görme alanında minimal kriterler;

- a. Ardışık iki muayenede glokom hemifield testin anormal olması,
- b. Ardışık iki muayenede glokom için tipik olan alanlarda kenarda olmayan 3 veya daha fazla noktada $p < 5\%$ seviyesinde kayıp olması ve bunlardan birinin $p < 1\%$ seviyesinde olması,
- c. Ardışık iki muayenede düzeltilmiş pattern standart deviasyon değerinin 5% probabilitede olması.

Şekil.2.5 Glukomatöz görme alan kaybı



Şekil.2.6 Glukomatöz görme alan kaybında progresyon



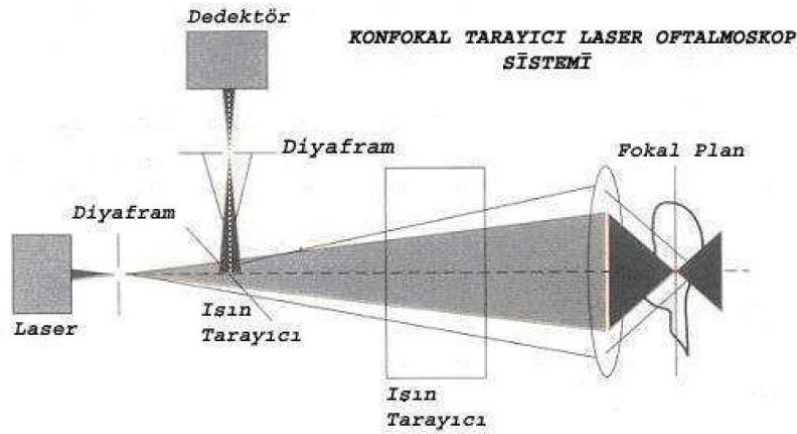
Güvenilir bir görme alanı elde etmek için test en az iki kez tekrar edilmelidir. Progresyonu saptamak için tanı konduktan sonra ilk iki yıl, yılda 3 kez olacak şekilde görme alanı yapılmalıdır. Progresyon hızı saptandıktan sonra görme alanı kaybı yavaş ilerleyen hastalarda test yılda 1 kez, hızlı ilerleyen hastalarda 2-3 ayda bir yapılmalıdır(77).

2.3.5. Heidelberg Retinal Tomografi (HRT)

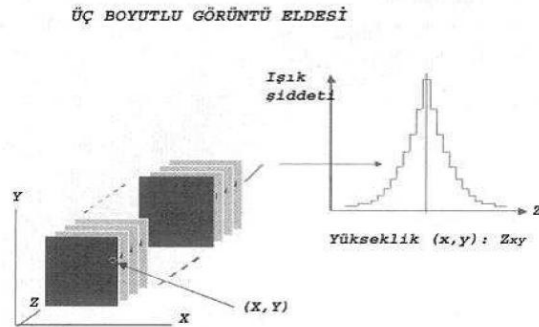
Heidelberg Retina Tomografisi, 670 nm dalga boyunda diod lazer ışını kullanarak, optik diskin ve peripapiller retinal alanının üç boyutlu topografik analizini yapan bir konfokal tarayıcı lazer oftalmoskoptur (KTLO). Optik aks (z aksı) boyunca gönderilen ışının yönü, aletin içinde salınım hareketi yapan aynalar tarafından belli aralıklarla değiştirilir. Optik eksene dik (x ve y aksı) olacak şekilde

yön değiştiren ışın ile retina iki boyutlu kesitler halinde taranır. Her noktadan yansıyan ışın miktarı bir dedektör yardımı ile ölçölür. Konfokal optik sistemde, dedektörün önüne küçük bir diyafram yerleştirildiğinden, odak alanının dışına yansıyan ışınlar engellenir ve sadece odak düzleminde yansıyan ışınlar ölçölür. Odak düzleminin farklı yerlerinden bir dizi optik kesit görüntüsü alınarak, çok katmanlı üç boyutlu görüntüler elde edilir. Üç boyutlu görüntülerde, yansıyan ışın miktarının dağılımından, retina yüzeyinin noktasal olarak yüksekliği saptanır. Sonuçta, yükseklik ölçümlerini gösteren bir matriks haritası elde edilir. Bu matriks haritası, retina yüzeyinin üç boyutlu özelliklerinin kantitatif olarak tespit edilmesini sağlar (72). Sekil 2.7’de KTLO optik çalışma prensibi, Sekil 2.8’de ise 3 boyutlu görüntü alma şekli gösterilmiştir.

şekil. 2.7 KTLO Çalışma Prensibi



şekil.2.8 KTLO 3 boyutlu görüntü elde etme prensibi



HRT II ile HRT III çalışma prensibi olarak aynıdır. OSB topografik değerleri etnik ve ırk farklılıkları gösterdiğinden yapılan çalışmalarda toplum ve ırka özgü normal verilerin oluşturulması gereği bildirilmiştir(74).

Önceki HRT programlarından farklı olarak HRT III' ün normal data taban verisi daha geniştir. Beyaz ırktan olan normal hastalara, Hintli ve Afrika kökenli normal hastalar eklenmiştir. Ana sınıflandırma araçları glokom olasılık skoru ve Moorfields regresyon analizidir, yeni eklenen normal hasta verileri ile bu sınıflandırma sistemlerinin performansı artırılmıştır. Ayrıca HRT III'de yeni HRT rim alanı progresyon stratejileri oluşturulmuştur, böylece ilerleme gösteren hastaların farklı alt gruplarının tanımlanmasında, görme alanı progresyon analizleri ile tamamlayıcı rol alacağı düşünülmektedir. HRT ölçümlerinin değişkenliği çok iyi karakterize edilmistir ve ölçümlerin tekrarını iyileştirme metodları tariflenmiştir(78)

Günümüzde kullanılan HRT III cihazında, 4 mm'lik derinlik alanında her 1 mm'de 16 olmak üzere toplam olarak 64 görüntü planı oluşur. Optik sinir muayenesinde incelenen bölge, merkezde OD olacak şekilde 15°x15° lik peripapiller alandır. Uzunlamasına görüş alanı 1mm ile 4 mm arasındadır. Dijital olarak elde edilen görüntü alanını iki boyutlu görüntülemek için elde edilen piksel yaklaşık 25 ms'de elde edilirken, üç boyutlu görüntü analizine yaklaşık 1sn ile 6 sn arasında ulaşılır(73). Kullanılan laser sistemi 'sınıf 1' kategorisindedir. Hasta açısından herhangi bir tehlikesi yoktur.

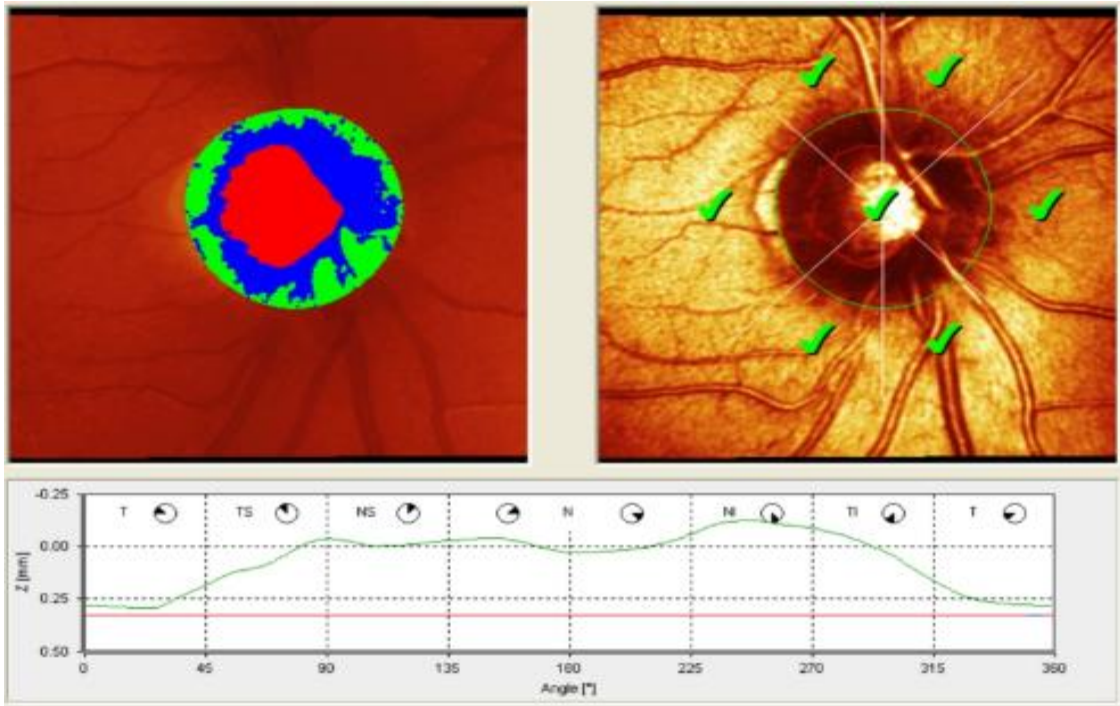
Glokomda HRT III teknolojisi bize temel olarak iki yönden destek olur. İlk olarak normal göz, glokom şüphesi olan göz ve glokomatöz gözün ayrımını yapmada yol gösterir. İkinci olarak OSB'de zamanla olabilecek yapısal değişikliklerin yani progresyonun takibinde yol gösterir. İlk uygulama yapısal glokomatöz hasarın erken saptanmasına (erken tanı), ikinci uygulama ise progresyonun saptanmasına, tedavi etkinliğinin belirlenmesine ve ek tedavi ya da girişimin gerekli olup olmadığına karar verilmesine olanak tanır(78).

2.3.5.1. HRT de Görüntülerin Elde Edilmesi

Yüksek kalitede görüntülerin elde edilmesi için hastanın fiksasyonu, pupilla çapı ve ortamın şeffaflığı önemlidir. Pupilla çapının 3 mm olması kaliteli bir görüntü için yeterlidir. Lens opasitelerinde, pupilla dilatasyonu görüntülerin kalitesini artırır. Aynı zamanda hastalardaki kornea bulanıklığı, katarakt ve gözyaşı tabakasının

yetersizliği görüntünün kalitesini bozar. Çekim esnasında kamera kirpiklere temas etmemeli ve 10 mm uzakta olmalıdır. Çekim yapılırken hasta gözünü kapatmamalı ve fiksasyonunu kaybetmemelidir. Elde edilen görüntüler önce bilgisayar tarafından standart deviasyon göz önüne alınarak değerlendirilir. Standart deviasyon 20 μm altında ise görüntü kalitesi yüksek, 20 ile 30 μm arasında görüntü kalitesi iyi, 30 ile 40 μm arasında ise görüntü kalitesi kabul edilebilir olarak değerlendirilir. Standart deviasyon 40 μm üstünde ise görüntü kalitesinin düşük olduğu hususunda cihaz kullanıcıyı uyarır. Optik diskin Moorfields analizi ve stereometrik ölçümlerinin yapılabilmesi için disk sınırı kullanıcı tarafından 4 veya 6 nokta ile işaretlenmelidir. Disk sınırları belirlenirken disk 6 kadrana ayrılır. Kadranlar ekranda grafinin altında görüntülenir. Bu kadranlar sırasıyla temporal, üst temporal, üst nazal, nazal, alt nazal ve alt tempordur. Normal nöroretinal görüntüsü çift hörgüç şeklindedir. Çift hörgüç yapısı üst temporal, üst nazal, alt nazal ve alt temporal kadranlarında nöroretinal rim alanının daha kalın olmasından kaynaklanır. Grafikte referans çizgisi kırmızı, ölçümlerimizle elde ettiğimiz çizgi ise yeşil renk ile kodlanır (Şekil.2.9)(73).

Şekil.2.9. HRT II nöroretinal rim kadranları ve çift hörgüç



2.3.5.2. Heidelberg Retina Tomografisi III de Sterometrik Analiz Verileri

HRT ile glokomda OSB topografisi 2 şekilde analiz edilebilir. Birincisi her bir topografi görüntüsünün değerlendirilmesi (OSB parametrelerinin tespiti) ikincisi topografik değişikliklerin tespitidir.

Optik Sinir Başı Parametrelerinin Saptanması

OSB nın HRT III ile görüntülenmesinde elde edilen sterometrik parametreler şunlardır:

Disk Alanı (Disc Area, DA): Kontur çizgileri arasındaki toplam alandır. Normal aralığı 1.63-2.43 mm² dir.

Çukurluk Alanı (Cup Area, CA): Referans düzlemi altındaki toplam alandır. Normal aralığı 0.11-0.68 mm² dir.

Rim Alanı (Rim Area, RA): Referans düzlemi üzerindeki toplam alandır. Normal aralığı 1.31-1.96 mm² dir.

Çukurluk Hacmi (Cup Volume, CV): Referans düzleminin altında kalan hacimdir. Normal aralığı 0.00-0.18 mm³ tür.

Rim Hacmi (Rim Volume, RV): Referans düzleminin üstünde kalan hacimdir. Normal aralığı 0.30-0.61 mm³ tür.

Çukurluk/Disk Alanı Oranı (Cup Area/Disc Area Ratio, CDAR): Çukurluk alanının disk alanına oranıdır. Normal aralığı 0.07-0.30 dir.

Lineer Çukurluk/Disk Oranı (Linear Cup/Disc Ratio, LCDR): Lineer olarak çukurluğun diske oranı. . Normal aralığı 0.27-0.55 dir.

Ortalama Çukurluk Derinliği (Mean Cup Depth, MCD): Kontur içindeki ortalama derinliktir. Normal aralığı 0.10-0.27 mm dir.

Maksimum Çukurluk Derinliği (Maximum Cup Depth, MACD): Kontur içindeki maksimum derinliktir. Normal aralığı 0.32-0.76 mm dir.

Çukurluk Biçim Ölçümü (Cup Shape Measure, CSM): Çukurluğun tüm üç boyutlu ölçümüdür. Negatif değerler normal diski, sıfır ve pozitif değerler glokomatöz hasarı ifade eder. Normal aralığı -0.28- -0.15 dir.

Yükseklik Varyasyon Konturu (Height Variation Contour, HVC): Kontur çizgisi boyunca retinal yüzeydeki yükseklik farkıdır. Kontur çizgisinin en yüksek ve en düşük noktaları arasındaki farkı temsil eder. Normal aralığı 0.31-0.49 mm dir

çizgi % 99 unda, 3. çizgi % 95 inde saptanan değerdir. Dördüncü çizgi normal bireylerin % 50 sinde saptanan ve glokomda ilk tahmini değer olarak kabul edilen seviyeyi gösterir (Şekil-11) (79).

Referans aralıklarını belirleyen normal verilerin az olması (beyaz ırka ait 733 göz, siyah ırka ait 215 göz), disk konturuna bağlı değişikliklerin ve referans aralıklarının hastanın yaşının dikkate alınmadan belirlenmesi gibi dezavantajları vardır(79).

2.4. OPTİK SİNİR BAŞI (OSB) ANATOMİSİ

Retina gangliyon hücrelerinden (RGH) oluşan yaklaşık 1.2 milyon akson bir araya gelerek optik siniri oluşturur. Optik sinir anatomik olarak optik kiazmaya kadar olan kısmın ismidir. Daha sonraki kısım talamustaki lateral genikulat cisme kadar uzanır. Buradan devam eden postsinaptik aksonlar ise oksipital kortekse gider. Optik sinir 4 anatomik kısımda incelenir(80):

- 1- İntraoküler kısım: 1 mm (optik sinir başı prelaminar ve laminar bölgeler)
- 2- İntraorbital kısım: 25 mm (kas konusu içinde yerleşmiştir.)
- 3- İntrakanaliküler kısım: 9 mm (optik kanal içersinde yerleşmiştir.)
- 4- İntrakraniyal kısım: 16 mm (optik kiyazmada sonlanır.)

Optik disk, retina ganglion hücre aksonlarının içinden geçtikleri, skleral kanalın göz içine bakan yüzeyi olarak tanımlanır. Optik sinir başı ise sinirin sklera içinde kalan tüm bölümlerine verilen addır. Oligodendrositler aksonların myelin kılıfını oluştururken, astrositler ise aksonlara mekanik destek sağlayarak siniri yaklaşık 1000 demete ayırırlar. Böylece aksonlar 200-300 adet skleral delikten geçerek göz küresini terk ederler. Yaklaşık olarak vertikal çapı 1,85-1, 95 mm, horizontal çapı ise 1, 70-1, 80 mm'dir. Optik diskin alanı normal kişilerde 2.1-2.7 mm² arasında olmasına karşın genel popülasyonda 0.80-6.00 mm² gibi büyük sapmalar gösterir. Yani optik sinir başı boyutları kişisel varyasyonlar gösterir(81).

2.4.1. Optik Sinir Başının tabakaları

Optik sinir başı önden arkaya doğru 4 tabaka halinde incelenir;

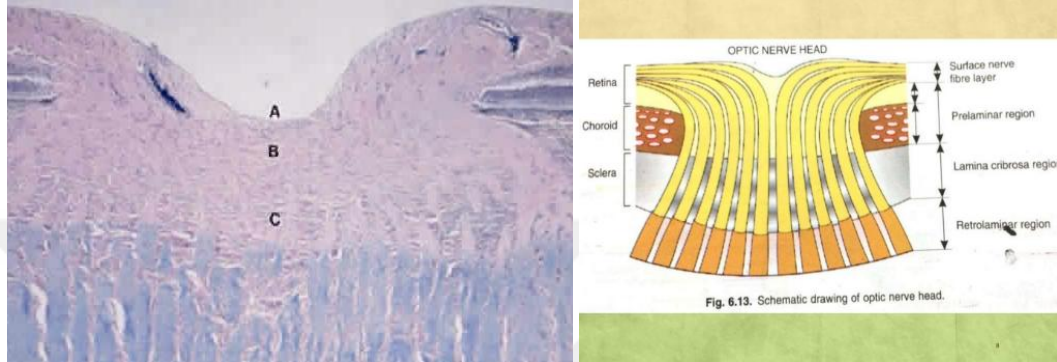
1-Yüzeyel Sinir Lifleri Tabakası (Lamina Retinalis): Optik sinir başının en içteki tabakası olup, retinaya paralel seyrederek. Temporal retinadan gelen lifler lateralde, nazal retinadan gelen lifler medialdedir. Sinirin üçte birini oluşturan maküler lifler, lateral yerleşimlidirler. OSB’de foveal lifler perifere yerleşimli iken peripapiller lifler merkezi yerleşimlidirler. Bu tabakayı vitreustan astrosit hücre ağırlıklı internal limitan membran (ILM) ayırır. Burada sinir lifleri myelinsizdir (80).

2-Prelaminer Bölge (Lamina Choroidalis): Optik sinir başının koroid hizasında seyreden tabakalarını tanımlar. Bu tabakada glial ve bağ doku oranı artmıştır. OSB’a giren RGH aksonları astrositik glial hücreler tarafından desteklenerek demetlere veya fasiküllere ayrılarak lamina cribrosadan (LC) geçer. Optik sinir hasarlandığında aksonlar ve destekleyici glial hücreler azalır veya kaybolur ve OSB’de patolojik çukurlaşma oluşur. Bu çukurlaşma glokomatöz hasarın belirleyici özelliklerindendir. Koroidin optik sinirin prelaminer bölümü ile ilişkisi vardır ve koroid bu bölgenin beslenmesinin ana kaynağıdır. Fundus florescein anjiografinin (FFA) geç fazında normalde izlenen disk boyanması bunu kısmen açıklar. Çünkü disk damarları sızdırmaz, ancak koryokapillaris floresceine geçirgen olduğu için laminaya doğru yayılabilir.

3-Lamina Skleralis (Lamina Cribrosa): Bu tabaka delikli, sert bir bağ dokusu ve elastik liflerden meydana gelmektedir. Sklera ile kaynaşır. Lamina kribrosanın delikleri üstte, alttakilere göre daha geniştir. Lamina cribrosanın fonksiyonları, optik sinir aksonları için bir platform oluşturma, santral retinal arter ve ven için fiksasyon noktası oluşturma ve globun arka segmentini desteklemektir. İnsanlarda bu tabaka özel bir ekstraselüler matrikse sahip olup, kollajen (tip 1, 2, 3, 4, 5, 6), laminin, elastin ve fibronektin içerir. Bu matrikste oluşan anormallikler artmış GİB’e bağlı olarak gelişen glokomatöz hasarın oluşumunda yardımcı rol oynar(80).

4-Retrolaminer Bölge: Optik sinirin bu bölgede myelin kılıfı ile sarıldığı görülür. Sinirin çapı 3 mm'ye çıkar. Myelin kılıfın yapımında görevli olan oligodendrisitler bu bölgede sayıca artarak astrositlerin yerini almaya başlarlar(82). (Şekil 2.11)

Şekil 2.11. Optik sinir başı histolojisi ve şematik görünümü



2.4.2. Optik Sinir Başının Kanlanması

Optik sinir, internal karotis arterinin kafa içinde ilk dalı olan oftalmik arterin dalları ile beslenir. Oftalmik arterin orbitada verdiği ilk dal santral retinal arterdir. Santral retinal arter, globun 8-15 mm gerisinden optik sinire girerek retina iç tabakalarının ve optik sinirin beslenmesini sağlar. Oftalmik arterin diğer bir dalı olan kısa posterior silyer arter, oftalmik arterden ayrıldıktan sonra göz küresine yakın 10-20 kadar dal verir. Oftalmik arterin dalı olan kısa posterior silyer arterler ve oftalmik arter, internal karotis arterinin diğer dallarından oluşan pial pleksus ile lamina cribrosa seviyesinde anastomoz yaparak Zinn Haller arter halkasını' oluturur(83). Optik sinir başına ait 4 anatomik bölge şu şekilde kanlanır (84):

1. Yüzeyel sinir lifi tabakası ve peripapiller bölge: Santral retinal arterin dallarından beslenir.
2. Prelaminer bölge: Kısa posterior silyer arterin koroidal dallarından, eğer varsa silyoretinal arterden, rekürren koroidal arterlerden ve Zinn-Haller halkasının dallarından beslenir (Şekil. 2.12). Perfüzyon azaldığında iskemiye en hassas bölge burasıdır.

3. Lamina Kribroza: Kısa posterior siliyer arter dalları, Zinn-Haller halkası ve pial arterden beslenir.
4. Retrolaminer bölge: Kısa posterior siliyer arter ve santral retina arterin dalları ile pial arterlerden beslenir.

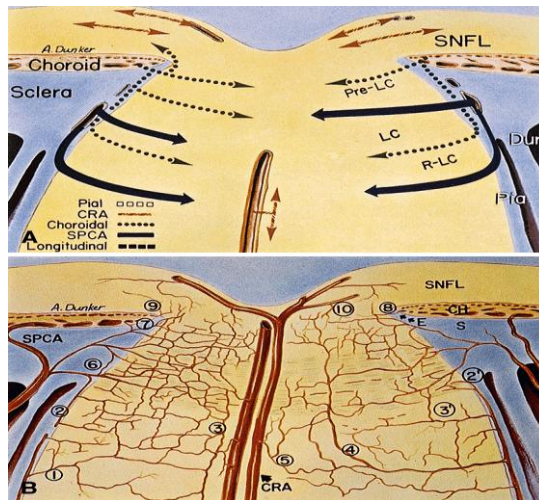


Şekil 2.12. OSB'nın prelaminar kısmının beslenmesi .

Prelaminar bölge koroidal arteriollerin sentripedal dalları tarafından sağlanır. Gemiler, Hayreh (1969) ve Cioffi & VanBuskirk (1996) tarafından yapılan tasvirlerle dayanılarak şematik olarak çizilmiştir. Koroidin içine giren kısa bir posterior siliyer arter dalı görülebilir (oklar).

Optik sinir başının venöz drenajı santral retinal ven yoluyla olur. Optik diskin 10 mm arkasında optik sinirden ayrılan santral retinal ven oftalmik vene drene olur. Yine prelaminer bölgenin bir kısmı da koroidal vene ve onlar da vena vorticosalar yoluyla oftalmik vene drene olur. Oftalmik ven ise esas olarak kavernöz sinüs olmak üzere diğer sinüslere drene olur (83). (Şekil.2.13)

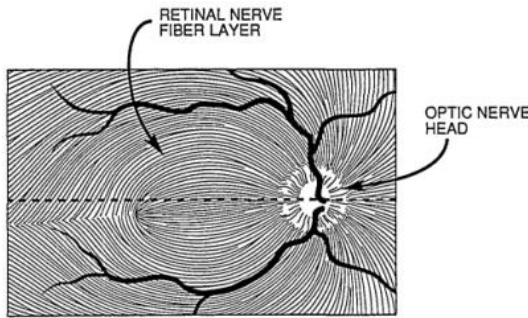
Şekil.2.13 OSB arteriyel kanlanması(alta) ve venöz drenajı (üstte)



2.4.3. Retina sinir lifi tabakası (RSLT)

RSLT, astrositler tarafından sarılmış olan retina ganglion hücre aksonları, retinal damarlar, astrosit ve Müller hücrelerinden oluşur. Aksonların dağılımı ve optik sinire uzanımları karakteristik bir patern gösterir. Optik sinir başının nazalinden gelen aksonlar diske doğrudan, temporalden gelen aksonlar ise foveanın etrafından ark çizerek diske uzanırlar. Nazal ve temporal aksonlar horizontal raphede birbirleriyle temas halindedirler. Periferden gelen aksonlar diskin periferinde, santralden gelenler diskin merkezinde çukurluğa daha yakın seyrederekler(Şekil.2.14.) (51). Çukurluğun genişlemesi ile görülen erken glokomatöz parasantral skotom, bu anatomik yerleşimden kaynaklanır. RSLT, optik diskin vertikal kutuplarında daha kalın, nazal ve temporal tarafta daha incedir. Alt temporal arkuat lifler daha yoğun olmaları nedeni ile üst temporal arkuata göre daha iyi izlenirler. Bu iki bölge glokomatöz hasara en hassas olan bölgelerdir. Optik sinir etrafında nöral dokuları destekleyen astrosit ve Müller hücrelerinden oluşan nöroglial sistem mevcuttur. Müller hücreleri, tüm retinal boşlukları doldurarak destek görevi görürler. Aynı zamanda iç limitan membranı oluştururken aksonların optik sinir başına doğru yönelmesini sağlarlar. Retinanın arter ve venülleri RSLT tabakası yüzeyel kısmında seyrederekler(49,51).

Şekil.2.14 RSLT liflerinin seyri



2.5. KOROID

2.5.1. Koroid anatomisi:

Koroid uveanın retina ve sklera arasında uzanan arka bölümüdür. Önde ora serratadan arkada optik sinire kadar uzanan damarlı ve pigmente bir dokudur. Süngerimsi bir görünümde ve açıktan koyuya değişen kahverenkliktir. Arka kutupta yaklaşık 0.22 mm ile en kalın olup, öne doğru gidildikçe yaklaşık 0.1 mm'ye kadar incelmektedir(85).

İç yüzeyi düzdür ve RPE'ye sıkıca tutunur. RPE koroid tabakasına fotoreseptörlere kıyasla daha sıkı bağlıdır. Koroidin dış yüzeyi ise pürüzlü olup skleraya önde paralel, arkada dik olarak uzanım gösteren bağ dokusu lifleri ile tutunur(87). Optik sinir çevresinde, arka siliyer arterler ve siliyer sinirlerin göz küresine girdiği yerlerde ve vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde skleraya sıkı yapışiktır(49, 85).

Koroid tabakası damarsal yapılardan zengin olup, vücutta kütle başına kan akımının en yüksek olduğu dokulardan biridir. Göz küresindeki tüm kan hacminin %70'ten fazlası koryokapillarisde bulunur(87). Koroid dolaşımı sadece koroid beslenmesini sağlamayıp, bunun yanı sıra retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının da beslenmesini sağlar.

Vücuttaki pek çok damarsal sistemin aksine koroidal arter ve venler paralel olarak seyretmez. Koroidin arteryel dolaşımı kısa arka siliyer arterler, iki uzun arka siliyer arter ve ön siliyer arterlerden sağlanır(86). İnternal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter, medial ve lateral arka siliyer arterlere ayrılır. Bu iki dalın her biri, bir uzun arka siliyer arter ve değişen sayıda kısa arka siliyer arteri oluşturur. Uzun arka siliyer arterler optik sinirden yaklaşık 3-4 mm mesafede sklerayı deler ve suprakoroidal aralıkta öne doğru seyrederek. Ora serratada her bir uzun arka siliyer arter arkaya doğru 3 ila 5 dal vererek ekvatora kadar olan koryokapillarisin ön kısmının kanlanmasını sağlar. Kısa arka siliyer arterler optik sinir çevresinde sklerayı deldikten sonra suprakoroidal boşlukta kısa bir mesafe katedip koroide girer ve koryokapillarisin ekvatora kadar olan arka kısmının beslenmesini sağlarlar. Ayrıca kısa arka siliyer arterlerin bir takım küçük dalları optik disk çevresinde anastomoz yaparak Zinn halkasını oluştururlar. Zinn halkasından çıkan küçük dalların bazıları optik siniri çevreleyen pia materdeki kan damarları ile anastomoz yaparlar. Ön siliyer arterler ise rektus kaslarına eşlik ederek seyrederek ve siliyer cisme girerler. Öncelikle

irisin majör vasküler halkasına katılan ön siliyer arterler, ardından geriye doğru 8 – 12 kadar dal vererek önde koryopakillarisin kanlanmasına katkı sağlarlar.

Koroid tabakasının venöz drenajı esas olarak vorteks venleri aracılığıyla sağlanır. Küçük bir kısmı ön siliyer venler aracılığıyla siliyer cisimden olmaktadır. Genellikle 4 kadranın her birinde bir vorteks veni bulunur. Bu venler sklerayı delip göz küresini terk ettikten sonra üst ve alt oftalmik venleri oluştururlar. Göz küresinin venöz drenajının büyük bir kısmını sağlayan üst oftalmik ven, üst orbital fissürden geçip kavernöz sinüse ilerler. Alt oftalmik ven ise üst oftalmik vene bir dal verdikten sonra alt orbital fissürden geçip pterygoid pleksusa ilerler(85).

Koroidin inervasyonuna bakıldığında, geniş bir sinir ağına sahip olduğu ve hem sempatik hem de parasempatik sinir liflerinin bulunduğu görülmektedir. Sempatik sistem koroidin kan akışını sabit tutan bir otheregölasyon fonksiyonunu sağlar. Parasempatik sistemin koroid kan akışı üzerinde direk etkisi görülmemektedir. Koroidin büyük kısmı yaklaşık 20 adet kısa arka siliyer sinir tarafından innerve edilmektedir. Kısa arka siliyer sinirler siliyer gangliyondan çıkar, optik sinirden yaklaşık 3 – 4 mm mesafede suprakoroidal alana ve ardından koroide girerler ve burada hemen çok miktarda dal verirler. Kısa arka siliyer sinirler koroide girdikten sonra miyelin kılıflarını kaybederler. Her bir sinir lifi 50 ila 100 akson içermektedir. İki adet uzun arka siliyer sinir ise koroidin ön kısmının inervasyonuna kısmen katılırlar. Uzun arka siliyer sinirler nazosiliyer sinirin dalıdır.

2.5.2. Koroid histolojisi:

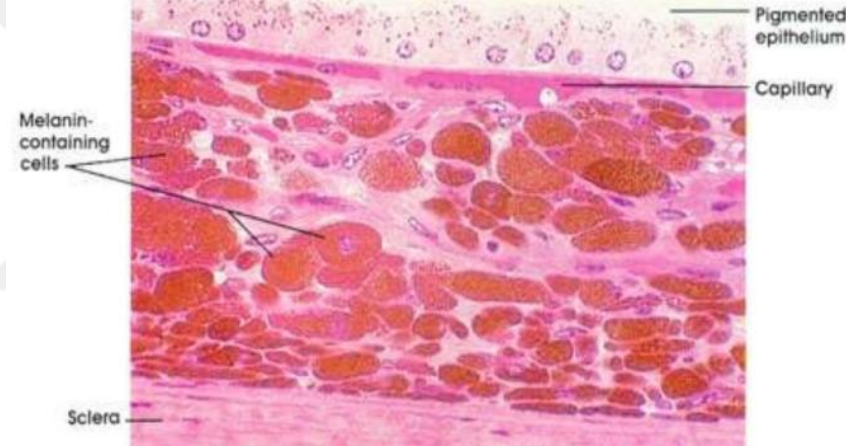
Koroid histolojik olarak 5 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.15). Bu tabakalar içten dışa doğru sırasıyla:

- 1.Bruch membranı
- 2.Koryopakillaris
- 3.Sattler tabakası
- 4.Haller tabakası
- 5.Suprakoroid

Koroidin en içteki tabakası Bruch membranı olup, Bruch membranı da 5 tabakadan oluşmaktadır. Bu 5 tabaka dıştan içe doğru sırasıyla:

1. Koryokapillarisin bazal membranı
2. Dış kollajen tabaka
3. Elastik tabaka
4. İç kollajen tabaka
5. Retina pigment epitelinin(RPE) bazal membranı

Şekil 2.15. Koroid histolojik görünümü



Koryokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmış, 1838’de Eschricht tarafından adlandırılmıştır(87). Koryokapillaris tabakasının benzersiz yapısı koroidin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için büyük öneme sahiptir. Yoğun anastomoz oluşumu gösteren kapiller bir ağ olup, Bruch membranına komşu ince bir tabaka halindedir. Kapiller endotel hücrelerinin bazal membranı Bruch membranının en dış tabakasını oluşturur. Koryokapillaris kapiller ağın en yoğun olduğu yer olan foveada 10 mikron kalınlıktadır. Perifere doğru gittikçe incelik ve kalınlığı 7 mikrona düşer(85). Belirgin sınırlı lobüler yapılar tarzındadır. Merkezinde bir besleyici arteryolu ve periferinde de direne eden venülleri vardır. Kapillerler Sattler tabakasındaki arteryollerden köken almaktadır. Sattler tabakasındaki her bir arteryol, koryokapillarişte altıgen veya lobüler şekilli bir

kapiller ağ tabakasını besler. Koryokapillarisin dış kısmında Sattler tabakasına komşu bir fibröz tabaka mevcuttur. Bu tabakadan kapillerlerin arasından geçerek Bruch membranının dış fibröz tabakasına uzanan kollajen liflerden oluşan sütunlar bulunur. Bu sütunların kapillerlerin çapının sabit tutulmasında fonksiyonu olabileceği düşünülmektedir(85).

Koroidin damar tabakası dışta büyük kan damarlarının yer aldığı Haller tabakası ve içte, orta ve küçük boy arterlerin ve koryokapillaris besleyen arteryollerin yer aldığı Sattler tabakasından oluşur. Ekstravasküler doku kollajen ve elastik lifler, fibroblastlar, vasküler olmayan düz kas hücreleri ve çok sayıda büyük melanositler içerir. Ayrıca diğer bağ dokularında olduğu gibi çok miktarda mast hücresi, makrofaj ve lenfosit bulunur. Koroid ile sklera arasında geçiş zonunu oluşturan suprakoroid tabakası kollajen lifler, fibroblastlar ve melanositler içerir. Yüksek melanosit içeriği nedeniyle koyu renklidir. Suprakoroidin en dış tabakası olan lamina fusca ise ince elastik ve kollajen liflerin oluşturduğu, arkada daha sıkı, önde daha gevşek sinsityal bir yapıdır(49, 85). Yaklaşık 30 mikron kalınlığında olup, yassı fuziform melanositler, fibroblast benzeri hücreler ve yer yer miyelinli akson demetleri içerir(85).

2.5.3. Koroid embriyolojisi :

Koroid, uvea'nın arka kısmı, gözün orta tabakasıdır. Uvea, insanlarda ilk ayın sonunda embriyonik ön beyin tomurcuklanan ve sonunda göze dönüşen iki vezikülleri çevreleyen mezenşimden gelişir. Tam bu esnada, melanosit öncülleri nöral krestten uveye göç eder; Bunlar, gestasyonun 7.-8. ayında pigmentli melanositlere farklılaşırlar. Koryokapillaris oluşturan mezenşim farklılaşmak için, gelişmekte olan retinal pigment epitelyumu (RPE) ile yaklaşık 2 ay boyunca temas halinde olmalıdır. Bu nedenle koroid, hem nöral ektodermden türeyen retina , hem de RPE'den farklı hücre hatlarından türemiştir. Koroid, kan damarları, melanositler, fibroblastlar, yerleşik immünokompetan hücreler ve destekleyici kollajen ve elastik bağ dokudan oluşur(85).

2.5.4. Koroid fonksiyonları:

Vücutta damarlanması en yoğun dokulardan biri olan koroidin klasik olarak bilinen fonksiyonu retinanın dış tabakalarının ve optik sinirin prelaminar bölgesinin besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır(Bkz.Şekil.2.12). RPE ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının beslenmesi koroid tarafından sağlanır. Ayrıca optik sinir başının da ana kan kaynağı peripapiller koroid ve arka kısa silyer arterlerdir(5). Glokom gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkili çeşitli faktörler arasında, vasküler ve hemodinamik faktörlerin önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Güncel çalışmalarda OSB'nın vasküler desteğinin yetersizliğinin glokomatöz optik nöropati gelişmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Yani OSB'a giden RNFL'nin bu vasküler yetersizlik sebebiyle incelebileceği fikri ortaya çıkmıştır.

Ancak koroidin başka fonksiyonlarının da olduğu gün geçtikçe daha net ortaya çıkmaktadır. Bu fonksiyonların başlıcaları termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasıdır(85). Ayrıca ışık absorpsiyonuna katkı sağlaması ve kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basıncın düzenlenmesine katkı sağlaması diğer olası fonksiyonlarıdır(85, 86). Koroid, uveoskleral yol üzerinden aköz hümörün drenajında da rol oynar. Koroidin fonksiyonları özellikle lamina fusca tabakasının da tam bilinmemesinden henüz net olarak ortaya çıkarılamamıştır. Günümüzde çeşitli oküler hastalıklardaki rolü hala araştırılmakta ve gizemini korumaktadır (85).

2.5.5. Koroid kan akımı ve regülasyonu

Genelde retinal kan damarlarının dikkati çekmesine rağmen, retinanın başlıca kan kaynağı koroiddir. Fotoreseptörler, özellikle karanlıkta, ışık geçişli iyon kanalları açıkken ve iyon homeostazını korumak için iyonların aktif taşınması gerektiğinde, özellikle karanlıkta son derece metabolik olarak aktif olduklarından, retinaya verilen oksijenin % 90'ından fazlası fotoreseptörler tarafından tüketilir. Karanlıkta oksijenin %90'ı koroidal sirkülasyondan gelir (85, 88, 89). Koroidden bu yüksek oksijen transportu Bruch membranı ve RPE'nin bariyerine rağmen sağlanmaktadır. Bunu sağlamak için yüksek bir oksijen geçirgenliği gradiyenti gerekir. Koroidin bunu sağlayabilmesi çok yüksek kan akımına sahip olmasındandır. Şöyle ki koroid vücutta

birim doku ağırlığı başına en yüksek kan akımına sahip dokudur. Hatta koroid, birim doku başına beyinden 10 kat daha fazla kan akımına sahiptir. Sonuç olarak koroidin oksijen basıncı hep yüksek kalır. Retinal sirkülasyonda Arter-ven oksijen oranı farkı %3 ile %38 arasındadır(85).

Koroid kan akımı otonomik kontrol altındadır ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Koroid diğer dokulara kıyasla çok yüksek hacimde kan akımına sahiptir. Koroid kan akımının bu denli yüksek olmasının sebebi halen tam olarak anlaşılamamakla birlikte, retina sıcaklığının sabit tutulmasının bu yüksek kan akımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca koroidin yüksek kan akımının olması geniş bir güvenlik aralığının olmasını da sağlamakta, bu sayede akımın azalmasına karşı yüksek bir tolerans göstermekte ve fonksiyonel bir yan etki görülmemektedir. Ancak dış retina tabakaları koroid kan akımına bağımlı olup, genellikle hipertansif kardiyovasküler hastalıklar ve diyabette karşılaşılabildiği şekilde koroidal kan akımında ciddi bir azalma söz konusu olursa, retinal ödem oluşmaktadır(85).

Koroid kan akımının otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik hipertansiyonun etkilerinden kısmen korunmayı da sağlar. Sistemik dolaşımı etkileyen ajanlar da koroid kan akımını etkileyebilir ancak bu etki her zaman tahmin edildiği gibi olmamaktadır. Epinefrin ve anjiyotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci artırır. Ama koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid akımında çok az etkisi olur. Ayrıca vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da etkisi çok azdır. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımını artırır, sempatektomi ise azaltır. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar. Yani koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması gereklidir. Bu gözlemler koroid kan akımının kontrolünde otonom sinir sisteminin üstünlüğünü göstermektedir(85, 90).

2.5.6. Koroid kalınlığının farklılaşması:

Koroidin yavaş akomodatif bir mekanizma ile refraktif adaptasyona katkı sağlayabileceği hipotezi aslında uzun yıllar önce ortaya atılmıştır. Bu hipotez 1995 yılında Wallmann ve ark.'nın tavuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarla

doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda miyopik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın önüne düştüğü hallerde, koroid kalınlığının 100 mikrona kadar artış göstererek retinayı öne doğru hareket ettirdiği ve görüntünün odaklanmasına katkı sağlandığı gösterilmiştir. Miyopik defokus konveks camlar kullanılarak sağlanmıştır. Konkav camlar kullanılarak oluşturulan hipermetropik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın gerisine düştüğü hallerde ise, mekanik kısıtlamaların elverdiği ölçüde koroid kalınlığının azaldığı ve retinanın geriye doğru hareket ettiği gösterilmiştir(91).

Koroid kalınlığının değişimini izah etmek için 4 farklı hipotez ortaya atılmıştır (91):

1. Koroide su geçişini artıran büyük, ozmotik olarak aktif proteoglikanların sentezinin artması
2. Koryokapillaristeki fenestrasyonların büyüklük veya sayısının artması ile koroidal matrikste ozmotik olarak aktif moleküllerin sayısının artması
3. Ön kamaradan drenaj yolu ile koroide giren sıvı miktarının artması
4. RPE üzerinden retinadan sıvı transportundaki değişiklikler

Bu mekanizmalara ilave olarak, vasküler olmayan düz kasların tonusundaki değişikliklerin de rolü olabilir. Muhtemelen, bu mekanizmaların birkaç tanesi aynı anda etkili olmaktadır(85).

2.5.7. Koroidi görüntüleme yöntemleri

2.5.7.1. İndosiyanin Yeşili Anjiyografi (İYA):

Fundus görüntülemesinde ilk olarak Kogure ve ark. tarafından 1970 yılında maymunlar üzerinde kullanılan indosiyanin yeşili ($C_{43}H_{47}N_{20}S_2Na$), 775 Dalton molekül ağırlıklı, suda çözünen bir trikarbosiyanin boyasıdır (92,93). İntravenöz enjeksiyon sonrası neredeyse tamamen (%98) proteinlere bağlanır. Proteinlere bağlandığından, koryokapillerlerin küçük fenestrelere diffüzyonu sınırlıdır. Florossein ise koryokapillarisin kaçtığı için koroid detaylı seçilemez. İndosiyanin

yeşilinin yüksek dalga boyunda flöresans vermesi (800-810 nm) ve koryokapillaristen dışa kaçışının sınırlı olması nedeniyle kan, eksuda veya pigment epitel dekolmanlarının altında koroid dolaşımının daha detaylı olarak görüntülenmesini sağlar. İYA'nın yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD), santral seröz koryoretinopati, inflamatuvar hastalıklar, koroid tümörlerinde kullanım endikasyonları mevcuttur. Ancak İYA ile kesitsel görüntü elde edilemediği için koroidin görüntülenmesi detaylı olmamaktadır (7, 92).

2.5.7.2. Lazer Doppler Flowmetre :

Optik sinir başındaki, iristeki ve subfoveal koroid dokusundaki kan akımına ait hemodinamik parametreleri değerlendirmemizi sağlayan invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Bunu; belirli bir volumde hareket eden eritrositlerin ortalama hızını ve sayısını tespit ederek yapmaktadır. Nitekim bu teknik sayesinde diyabetik retinopati, YBMD ve retinitis pigmentosa gibi hastalıklarda koroid sirkulasyonunun azaldığı gösterilmiştir (5,94).

2.5.7.3. Ultrasonografi

Ultrasonografi gözdeki ön segment opasiteleri nedeniyle vitreus ve arka kutbun değerlendirilemediği durumlarda önemli bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Özellikle sklera, koroid ve retinadaki kalınlaşmalar, ayrıca bu bölgelerdeki tümörleri tespit etmeye olanak sağlamaktadır. Ancak görüntüdeki çözünürlüğün düşük olması nedeniyle, koroiddeki kalınlık ve küçük değişikliklerin tespiti oldukça zordur. Bu düşük çözünürlük sebebiyle ultrasonografi, koroid gibi nispeten ince bir dokunun ölçümünde ideal bir yöntem değildir (5)

Uzun zaman kullanılan bu teknikler koroiddeki kan akımı değişikliklerini ve koroiddeki damar anormalliklerini tespit etmemizi sağlamalarına rağmen bunların hiçbirinde retina pigment epitelinin ve koroid tabakalarının anatomisi hakkında in-vivo kesitsel görüntüler elde edilememiş, gerçek koroid kalınlığı ve morfolojisi hakkında yeterli bilgi edinmek mümkün olmamıştır. Ayrıca histolojik çalışmalarla da koroidin yapısı incelenmeye çalışılmış, ancak cansız dokularda damarsal yapıların

tonusu korunmadığı için yapılan incelemeler hastalıkların patofizyolojisini ve koroidin in-vivo yapısını anlamakda çok sınırlı kalmıştır. Cansız bir gözde koroid sönmekte ve gerçek kalınlığının çok altında ölçülmektedir (5).

2.5.7.4. Optik koherens tomografi (OKT)

Optik Koherens Tomografi, biyolojik doku katmanlarını, mikron düzeyinde ve yüksek çözünürlükte tomografik kesitler alarak görüntüleyen yöntemdir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek, dokuları B mod ultrasonografiye benzer şekilde, kesit olarak görüntüler(95). Göze temas etmeden ölçüm yapabilmesi, girişimsel olmayışı ve yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması önemli avantajlarıdır(96). OKT ilk olarak Huang ve ark. tarafından Massachusetts Teknoloji Enstitüsünde geliştirilmiş ve 1991 yılında yayınlanmıştır (97). Oftalmoloji alanında retinanın kesitsel görüntülemesinin yanı sıra optik sinir incelemesi, retina sinir lifi kalınlığı ölçümü ve ön segment görüntülemesi için de kullanılmaktadır.

OKT tekniği dokulardan yansıyan ışığın görüntülenmesine dayanmaktadır. Fakat bir kamera gibi yalnızca iki boyutlu görüntü değil, derinlik boyutunu da elde etmektedir. Yeni geliştirilen sistemlerde aksiyal çözünürlük 5–7 mikron gibi oldukça yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bunun sayesinde dokuya zarar vermeden mikroskop altındaki görüntüye benzer kesit görüntüler elde edilir. Bu nedenle OKT girişimsel olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanır(98).

İlk OKT teknolojisi olan time domain (TD) OKT 'de ışık kaynağından gönderilen ışık, ışın ayırıcı (beamsplitter) olarak adlandırılan yarısaydam bir aynadan geçmektedir. Bu aynada ışın demeti ikiye ayrılarak yarısı dedektöre olan mesafesi bilinen ve bu mesafe değiştirilebilen bir referans aynasına, diğer yarısı ise göze gönderilmektedir. Referans aynasından ve farklı yansıma özelliğine sahip oküler yapılardan yansıyan ışınlar arasındaki zamansal farka göre dokunun tomografik kesiti oluşur. Referans aynanın uzaklığı değiştirilerek dokudan yansıyan ışığın yapısı değerlendirilir. En gelişmiş ve son üretilen TD-OKT cihazı olan Stratus OKT ile saniyede ortalama 400 A-tarama yapılarak, 10 µm çözünürlükte görüntülerin elde edilmesi başarılmıştır(99).

Günümüzde rutin pratikte kullanılan OKT teknolojisi olan spektral domain (SD) OKT'de ise TD'den farklı olarak referans aynası kullanılmamakta, dokunun farklı katmanlarından yansıyan ışın demeti yüksek hızlı bir spektrometre tarafından tek seferde algılanmakta ve bir Fourier dönüştürücüsüne aktarılmaktadır. Bu yüzden SD-OKT'lere Fourier-domain OKT de denilmektedir. SD-OKT'lerde dokudan yansıyan ışını algılamada spektrometre kullanıldığı için saniyede 20.000-52.000 A-tarama yapılabilmiş ve 5 µm çözünürlükte görüntülerin elde edilmesi başarılmıştır (5,96). SD-OKT ilk kez 2006 yılında klinik pratikte kullanıma girmiştir.

OKT'de görüntü kalitesi sinyal/gürültü (signal to noise) oranı ile ifade edilmektedir. TD-OKT'de sinyal/gürültü oranı düşük olduğu için koroid TD-OKT'de görüntülenememektedir. Çünkü RPE tabakası ışığa karşı hiperreflektiftir ve ışığın koroide ulaşmasını engeller(97).

SD-OKT sistemleri ile retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri elde edilebilmesine karşın, bu cihazlarda standart görüntüleme teknikleri ile koroidin detaylı olarak görüntülenmesi, sklera-koroid sınırının tespiti ve koroid kalınlığının değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu sistemlerde ortalama 800 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanılmakta olup fotoreseptör tabakası ve RPE ışıktan saçılmaya yol açmakta ve daha derindeki koroidal yapılardan yeterli görüntü elde edilememektedir (100). 1060 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanan deneysel OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesi ve koroid kalınlığının ölçülmesi mümkün olmaktadır(5, 98). Ancak bu cihazlar deneysel olup, klinik kullanıma sunulmamıştır. Ayrıca kullanılan ışığın dalga boyunun artırılması retinal görüntülerin çözünürlüğünü olumsuz etkileyebilir(100).

2.5.7.5. Gelişmiş derinlik görüntüleme optik koherens tomografi (GDG-OKT)

Spaide ve ark. 2008 yılında SD- OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesine ve koroid kalınlığı ölçümlerinin yapılmasına imkan veren gelişmiş derinlik görüntüleme(GDG) OKT adını verdikleri yeni bir teknik tanımlamışlardır (101). Bu yöntem yazılım olarak SD-OKT cihazlarına eklenmiştir. GDG-OKT literatürde Enhanced Depth Imaging (EDI) OKT olarak bilinir. Dilimize arttırılmış derinlik görüntüleme (ADG) OKT veya gelişmiş derinlik görüntüleme (GDG) OKT olarak çevrilmiştir.

GDG-OKT görüntüleme tekniği SD-OKT cihazlarında donanımsal bir değişiklik gerektirmemektedir. Yöntem koroid tabakasının “zero delay” hattına yaklaşmasını sağlayacak şekilde cihazın optik sisteminin daha arkada odaklanması ve elde edilen görüntülerin yazılımsal olarak işlenmesinden ibarettir. Dolayısıyla yazılımında GDG-OKT modu olan veya bunun için yazılımı güncellenmiş bir cihazda koroid görüntülemesi yapmak için cihazın kullanıcı arayüzünde GDG-OKT modunun seçilmesi yeterlidir. Sonrasında standart makula çekimlerinde olduğu gibi hastadan hedef ışığına bakması istenir ve çekim gerçekleştirilir. Çekim öncesinde pupilin genişletilmesine gerek yoktur(5,101). Bu teknikte OKT cihazı göze yaklaştırılarak, daha derindeki yapıların daha net görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Cihaz göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılır. Bu görüntüde ekranın üst tarafında sklera–koroid yer almakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir. Spaide ve ark. bu görüntüleme için Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OKT cihazını kullanmış ve ilk yapılan çalışmalarda bu ters görüntüler kullanılarak koroid değerlendirmesi yapılmıştır(101). SD-OKT cihazına daha sonra eklenen bu yukarıda bahsedilen yazılımla, çekim modları içerisine GDG modu eklenmiş olup bu modda cihaz görüntüyü otomatik olarak döndürmekte ve düz bir görüntü vermektedir(102). Bu görüntüler kullanılarak koroid kalınlığı ölçümü hiperreflektif RPE'nin dış kenarı ile sklera iç kenarı arası mesafe olacak şekilde cihazın programı kullanılarak manuel olarak yapılmaktadır.

Bir tekniğin kullanımında olması gereken temel faktörlerden biri tekniğin tekrarlanabilir olması ve güvenilir olmasıdır. GDG-OKT tekniğinde koroid kalınlığı ölçümleri yukarıda belirtildiği gibi otomatize değil manuel olarak yapılmaktadır. Ikuno ve ark.22 GDG-OKT ile normal koroid kalınlığının manuel ölçümünün güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği konusunda çalışmışlardır. Bu çalışmada 10 gönüllünün koroid kalınlığı 6 kişi tarafından 4 ay ara ile iki defa ölçülmüştür. Ölçen kişiler arasında korelasyon 0,970 (%95 CI, 0,948-0,985) olarak bulunmuştur. Tek olgudaki ölçümler arası korelasyon ise 0,893 (%95 CI, 0,864-0,916) çıkmıştır (103) . Cirrus, Spectralis ve Optovue RTVue (Optovue, Inc, Fremont, CA, USA) ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada da koroid dokusunun 5 farklı bölgesindeki kalınlık, üç farklı cihaz ile ölçülmüştür. Sonuçta ölçümler arasında çok güçlü bir korelasyon

olduğu gösterilmiştir ($p<0,0001$). (104) Bu da GDG-OKT manuel ölçümünün tekrarlanabilir, rutinde kullanılabilecek bir ölçüt olduğunu gösterir.



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalığı Polikliniğine başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uyanlar dahil edildi. Çalışmada glokomatöz gözlerde ve nonglokomatöz gözlerde RSLT kalınlığı, optik disk topografik özellikleri ve SKK ile PPKK arasında korelasyonun olup olmadığı ve glokomatöz gözlerde bu korelasyonun sağlıklı gözlerle göre farklı olup olmadığını değerlendirmek amaçlandı. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı. Katılımcılar bilgilendirilerek aydınlatılmış onam formları alındı. Glokom tanısıyla takip edilen hastalar birinci grup (hasta), sağlıklı göze sahip olan kişiler ikinci grup (kontrol) olarak ele alındı. Hasta gruptan 51 hastanın 86 gözü, kontrol grubundan 42 gönüllünün 84 gözü ele alındı. Ayrıca 8 hastanın bir gözünde glokom tanılı diğer gözü sağlıklı olarak hem grup içinde hem de ayrıca ele alındı. Böylece kontrol grubunun içine hasta gruptaki 8 hastanın diğer sağlam olan gözleri de eklenerek kontrol grubundan toplam 92 göz incelenmiş oldu.

Hasta ve kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Glokom hastaları için:

1. 18- 80 yaş aralığında olmak
2. Glokom tanısı almış medikal tedavisi süren veya cerrahi tedavi olmuş olmak
3. Katarakt, vitreus opasitesi, korneal kesafet gibi görüntü kalitesini azaltacak ortam kesifliklerinin olmaması
4. Kornea kalınlığını etkileyen herhangi skar, ektazi ya da distrofik bir durumun olmaması.
5. Diabetik retinopati, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, herhangi bir retinal hastalık, geçirilmiş vitreoretinal cerrahi öyküsü ve intravitreal enjeksiyon öyküsü olmaması.
6. Herhangi bir zamanda geçirilmiş oküler travma öyküsü olmaması veya buna bağlı cerrahi geçirmemiş olması
7. Oküler inflamatuvar hastalık (üveit, koryoretinit, retinit ...vb) öyküsü olmaması.

8. Son 4 ay içerisinde intraoküler herhangi bir cerrahi öyküsü olmaması.
9. 5.0 dioptri ve üstü miyopi ve hipermetropisi olmaması

Sağlıklı gönüllüler için :

1. 18-80 yaş aralığında olmak
2. Normal oftalmolojik muayeneye sahip olmak
3. Geçirilmiş oküler cerrahi öyküsü olmaması
4. 5 dioptri ve üstü miyopi ve hipermetropi olmaması.

Hasta grubu olarak glokom tanısı almış, medikal tedavi ile takip edilen veya cerrahi tedavi olmuş, erken, ya da ileri evre glokomatöz optik diske sahip (nöroretinal rimde difüz ya da fokal incelme olan) hastalar ilk etapta kabul edildi.

Kontrol grubu olarak GİB yükselme öyküsü olmayan, glokomatöz OD görünümü olmayan, SDOKT ile yapılan RSLT ölçümünde defekti olmayan hastalar ilk etapta kabul edildi.

Tüm olguların Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), ayrıntılı biyomikroskopik muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümü ve pupil dilatasyonu ile fundus muayenesi rutin olarak yapıldı. SKK ölçümü için speküler mikroskopi cihazı (Nidek CEM530, Japonya) ile ölçümler yapıldı.

OSB nöroretinal rim stereometrik parametrelerini değerlendirmek için konfokal tarayıcı laser oftalmoskop (Heidelberg Retinal Tomografi III, HRT Software III GmbH 2006, Almanya) ile çekim yapıldı. HRT III ile rim alanı (RA), rim hacmi (RV), lineer çukurluk/disk oranı (LCDR) ve ortalama çukurluk derinliği (MCD) olmak üzere toplam 4 parametre değerlendirildi. HRT III 'te çekim kalitesi düşük olan olgular çalışmadan çıkarıldı. Optik disk üzerinde RSLT kalınlığı ölçmek için SD-OKT cihazı (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile optik disk OKT çekildi. Optik disk OKT'de optik diskin ortalama kalınlığı (RSLT G), inferior (RSLT İ) , superior (RSLT İ), nazal (RSLT N), temporal (RSLT T) kadrantlardaki kalınlıkları ölçüldü.

GDG spektral OKT (EDİ-OKT)

OSB etrafındaki peripapiller koroid kalınlığını ölçmek için yine OKT cihazı (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile gelişmiş derinlik görüntüleme OKT (EDİ- OKT veya GDG-OKT) yöntemi kullanıldı. Çekimler aynı operatör tarafından yapıldı. Çekim esnasında olguların pupiileri dilate değildi. GDG- OKT yöntemi ile ODB santralinden geçen hem horizontal hem vertikal, GDG (EDİ) modunda 2 adet kesit ölçümü alındı(Şekil.3.1). Görüntü kalitesi, sinyal/parazit oranına göre değerlendirildi. Bu oran 20 dB'e eşit veya 20 dB'den büyük olan görüntüler değerlendirmeye alındı.

Peripapiller koroid kalınlığı (PPKK) ölçümü:

Tüm olgular GDG-OKT modunda çekildikten sonra ölçümler gruplardan habersiz bir şekilde gerçekleştirildi. PPKK cihazın kendinde olan ölçüm programı (Heidelberg Eye Explorer 1.7.0.0) kullanılarak manuel olarak ölçüldü. PPKK ölçümleri optik sinirin inferior, süperior, nazal ve temporal olarak 4 kadrından, her kadranda hiperreflektan RPE çizgisinin başlangıcından 1mm ve 2 mm mesafeden ayrı ayrı yapılmıştır. Yani bir gözde her kadrandan 2'şer tane koroid kalınlık ölçümü olmak üzere, 4 kadrandan toplam 8 ölçüm yapılmıştır. Koroidin kalınlığı (iç ve dış sınırı) olarak iç tarafta RPE Bruch membran arayüzeyi, dış tarafta skleranın iç sınırı arasında kalan mesafe olarak ölçüldü (Şekil.3.1).

Aynı gözden dikey ve yatay kesit GDG OKT görüntüsü alınarak inferior-superior-nazal-temporalden RPEçizgisinden başlayan OSB'na 1mm ve 2mm mesafeden RPE çizgisine dik alınmıştır

İstatistiksel analiz yöntemleri:

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc.) 20.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Glokom hasta grubundan 51 olgunun 86 gözü, kontrol grubundan 50 olgunun 92 gözü değerlendirmeye alındı.

Hasta grubundan 86 olgunun 35 tanesi (%40.7) kadın, 51 tanesi (%59.3) erkekti. Kontrol grubundan olguların 36 tanesi (%39,1) kadın, 56 tanesi (%60.9) erkekti.

Hasta grubunun yaş ortalaması 57.83 ± 12.84 , kontrol grubunun yaş ortalaması 56 ± 9.49 olarak bulundu(Tablo 4.1). Grupların yaş ortalaması arasında anlamlı fark izlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarındaki Olguların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Yaş (ortalama)	57.83 ± 12.84	56 ± 9.49
Olgu sayısı (n)	86	92
Kadın (n, %)	35, %40.7	36 , %39,1
Erkek (n,%)	51, %59.3	56, %60.9

Hasta grubun GİB ortalaması 17.41 ± 5.74 , median değer 16; kontrol grubunun GİB ortalaması 15.88 ± 3.49 , median değeri 16 olarak bulundu. Her iki grubun GİB arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0,235$).

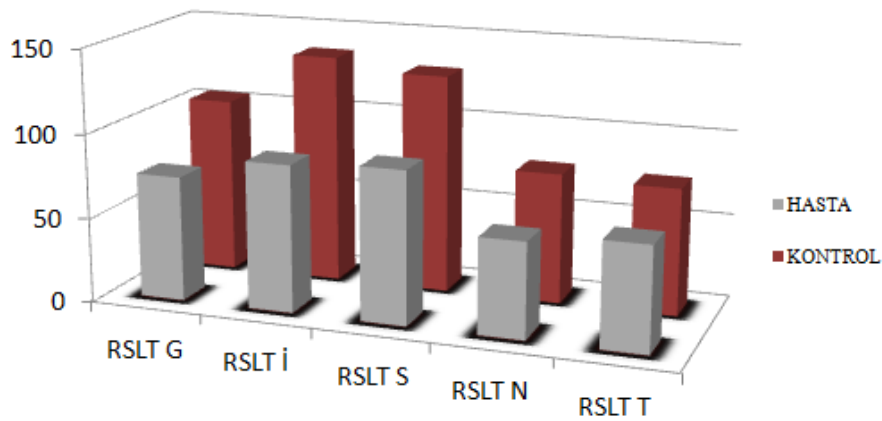
Hasta grubun SKK ortalaması 534.52 ± 35.36 , median değeri 533; kontrol grubunun SKK ortalaması 543.92 ± 32.32 , median değer 541.5 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında SKK değerlerinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0.066$). Hasta grubun RSLT kalınlığı ortalaması (RSLT G) ve diğer

RSLT kalınlıkları (RSLT İ, RSLT S, RSLT N , RSLT T) kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olarak saptandı (p= 0.0001) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hasta ve kontrol grubunun SKK, GİB ve RSLT ortalamaları

	Tüm kişiler (n=178) A.O± S.S Med (min - maks)	Hasta (n=86) A.O± S.S Med (min - maks)	Kontrol (n=92) A.O± S.S Med (min - maks)	P
GİB	16.62 ± 4.76 16 (7 - 38)	17.41 ± 5.74 16 (7 - 38)	15.88 ± 3.49 16 (9 - 24)	0.235 (z=-1.189)
SKK	539.38 ± 34.05 537 (430 - 618)	534.52 ± 35.36 533 (430 - 618)	543.92 ± 32.32 541.5 (473 - 603)	0.066 (t=-1,853)
RSLTG	89.79 ± 24 95 (33 - 198)	74.05 ± 22.43 77 (33 - 115)	104.51 ± 14.02 103.5 (82 - 198)	0.0001* (z=-8.764)
RSLT.İ	112.51 ± 36.83 123 (26 - 244)	87.28 ± 33.07 89 (26 - 147)	136.1 ± 21.28 136.5 (92 - 244)	0.0001* (t=-11.625)
RSLT.S	110.62 ± 32.53 117 (37 - 239)	90.42 ± 30.13 95.5 (37 - 147)	129.51 ± 21.53 128 (94 - 239)	0.0001* (z=-8.101)
RSLT.N	67.35 ± 19.82 69.5 (15 - 180)	56.63 ± 18.27 58.5 (15 - 98)	77.38 ± 15.55 75 (52 - 180)	0.0001* (z=-7.313)
RSLT.T	68.34 ± 18.11 69 (31 - 130)	61.09 ± 20.49 60.5 (31 - 121)	75.11 ± 12.24 72 (56 - 130)	0.0001* (z=-5.154)

Grafik.1. Hasta ve kontrol grubunda RSLT kalınlıkları ortalaması karşılaştırılması

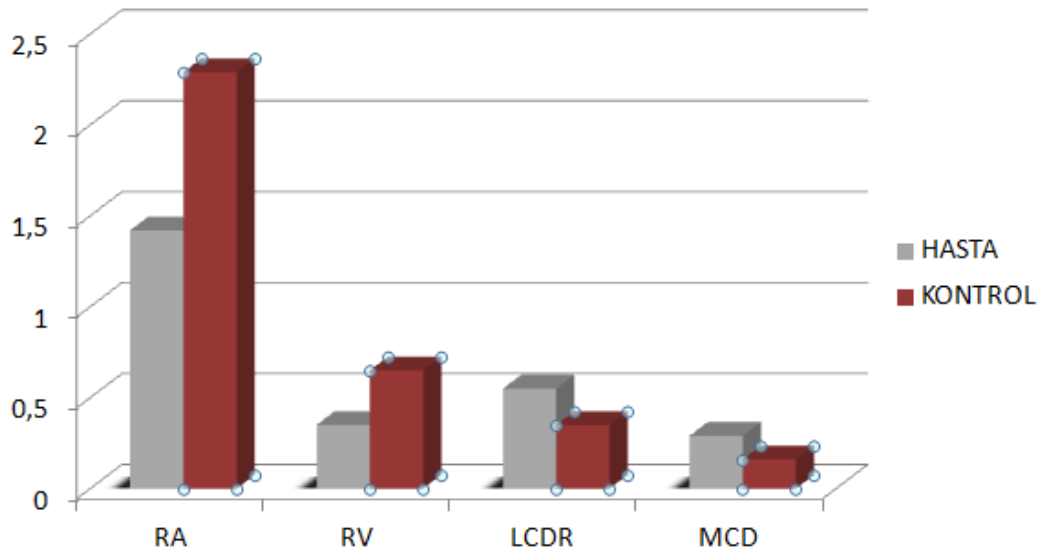


HRT III ile çekilen OSB stereometrik parametre (RA, RV, LCDR ve MCD) değerleri ortalamaları hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük izlendi. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3 : OSB stereometrik ölçüm (Rim Alanı (RA), Rim hacmi (RV), Lineer C/D oranı(LCDR), ortalama çukurluk derinliği (MCD) ortalamaları.

	Tüm kişiler (n=178)	Hasta (n=86)	Kontrol (n=92)	P
	A.O± S.S Med (min-maks)	A.O± S.S Med (min - maks)	A.O± S.S Med (min - maks)	
RIM.AREA(RA)	1.87 ± 0.7 1.96 (0.18 -3.72)	1.42 ± 0.58 1.39 (0.18 - 2.68)	2.29 ± 0.53 2.2 (1.25 - 3.72)	0.0001* (t=-10.51)
RIM.VOL(RV)	0.51 ± 0.28 0.51 (0.01 -1.44)	0.35 ± 0.24 0.33 (0.01 - 1.06)	0.65 ± 0.24 0.66 (0.14 - 1.44)	0.0001* (z=-7.233)
LİN.CD.RATIO (LCDR)	0.45 ± 0.23 0.44 (0.01 -0.94)	0.55 ± 0.24 0.6 (0.02 - 0.94)	0.35 ± 0.18 0.34 (0.01 - 0.76)	0.0001* (z=5.872)
MEAN.CUP.DEPTH (MCD)	0.22 ± 0.15 0.2 (0.01 - 1.21)	0.29 ± 0.18 0.28 (0.03 - 1.21)	0.16 ± 0.1 0.14 (0.01 - 0.51)	0.0001* (z=-6.294)

Grafik.2.Hasta ve kontrol grubu arasındaki OSB stereometrik değerlerin karşılaştırılması



PPKK tüm kadranlarda (inferior(İ),süperior(S), nazal(N) ve temporal(T)), 1mm ve 2 mm 'lik ölçümlerde hasta grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlenmiştir.(p=0.0001) (Tablo.4.4)

Hasta grupta inferior PPKK (PPKK İ) 1mm'de ve 2mm'de sırasıyla 109.2 ± 48.13 (min 41,max 295) ve 113.31 ± 48.05 (min 42, max 303) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda PPKK İ ise 1mm'de ve 2mm'de sırasıyla 156.52 ± 46.9 (min 59, max 296) ve 161.43 ± 50.03 (min 75,max 320) olarak saptanmıştır. Aralarındaki fark istatistiksel anlamlıdır. (p=0.0001)

Hasta grupta süperior PPKK (PPKK S) 1mm'de ve 2mm'de sırasıyla 140.1 ± 49.86 (min 52,max 286) ve 142.17 ± 50.12 (min 63, max 295) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda PPKK S ise 1mm'de ve 2mm'de sırasıyla 202.47 ± 47.8 (min 103, max 284) ve 203.32 ± 50.71 (min 88, max 329) olarak saptanmıştır. Aralarındaki fark istatistiksel anlamlıdır. (p=0.0001)

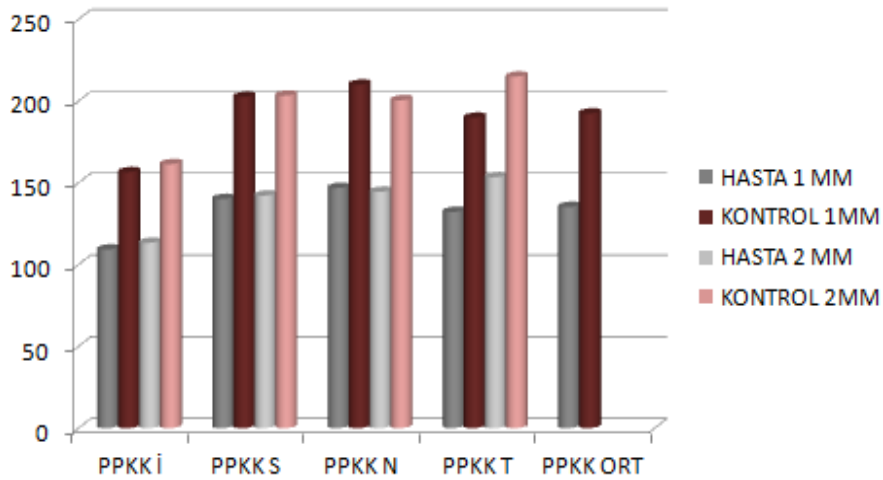
Hasta grupta nazal PPKK (PPKK N) 1mm'de ve 2mm'de sırasıyla 146.86 ± 52.44 (min 59,max 305) ve 144.47 ± 55.43 (min 44, max 300) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda PPKK N ise 1mm'de ve 2mm'de sırasıyla 209.97 ± 58.75 (min 78, max 315) ve 200.47 ± 55.07 (min 87, max 307) olarak saptanmıştır. Aralarındaki fark istatistiksel anlamlıdır. (p=0.0001)

Hasta grupta temporal PPKK (PPKK T) 1mm'de ve 2mm'de sırasıyla 132.2 ± 50.31 (min 51, max 266) ve 153.43 ± 52.21 (min 54, max 299) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda PPKK T ise 1mm'de ve 2mm'de sırasıyla 189.79 ± 48.72 (min 81, max 295) ve 214.93 ± 47.23 (min 108, max 306) olarak saptanmıştır. Aralarındaki fark istatistiksel anlamlıdır. (p=0.0001) (Tablo 4.4)

Tablo.4.4 : PPKK tüm olgular, hasta ve kontrol grubunda, tüm kadrarlardan peripapiller alandan optik disk kenarına 1mm ve 2mm uzaklıklardan ölçümleri

	Tüm kişiler (n=178) A.O± S.S Med (min - maks)	Hasta (n=86) A.O± S.S Med (min - maks)	Kontrol (n=92) A.O± S.S Med (min - maks)	P
PPKK.İ.1mm	133.66 ± 52.97 125 (41 - 296)	109.2 ± 48.13 100 (41 - 295)	156.52 ± 46.9 144 (59 - 296)	0.0001* (z=-6.739)
PPKK.İ.2 mm	138.19 ± 54.56 128.5 (42 - 320)	113.31 ± 48.05 99.5 (42 - 303)	161.43 ± 50.03 156.5 (75 - 320)	0.0001* (z=-6.551)
PPKK.S.1 mm	172.34 ± 57.84 170 (52 - 286)	140.1 ± 49.86 130.5 (52 - 286)	202.47 ± 47.8 211 (103 - 284)	0.0001* (z=-7.292)
PPKK.S.2 mm	173.78 ± 58.88 174.5 (63 - 329)	142.17 ± 50.12 127 (63 - 295)	203.32 ± 50.71 206.5 (88 - 329)	0.0001* (z=-7.036)
PPKK.N.1 mm	179.48 ± 64 173.5 (59 - 315)	146.86 ± 52.44 134.5 (59 - 305)	209.97 ± 58.75 211 (78 - 315)	0.0001* (z=-6.71)
PPKK.N.2 mm	173.41 ± 61.82 167 (44 - 307)	144.47 ± 55.43 135.5 (44 - 300)	200.47 ± 55.07 197.5 (87 - 307)	0.0001* (z=-6.091)
PPKK.T.1 mm	161.97 ± 57.18 162.5 (51 - 295)	132.2 ± 50.31 124 (51 - 266)	189.79 ± 48.72 192.5 (81 - 295)	0.0001* (z=-6.799)
PPKK.T.2 mm	185.22 ± 58.36 182 (54 - 306)	153.43 ± 52.21 148 (54 - 299)	214.93 ± 47.23 212 (108 - 306)	0.0001* (t=-8.251)
PPKK ORT.	164.75 ± 52.32 158.94 (63 - 275)	135.22 ± 45.15 124.44 (63 - 271)	192.36 ± 42.71 199 (95 - 275)	0.0001* (z=-7.426)

Grafik.3. Hasta ve kontrol grubunda PPKK'nın tüm kadrarlarda ,1mm ve 2mm kalınlıklarının karşılaştırılması



Her iki grupta tüm olgular (hasta+kontrol, n=178) hep birlikte istatistiksel analiz yapıldığında; tüm kadrarlardaki (İ,S,N,T) ve 1mm, 2mm PPKK değerleri ile tüm kadrarlardaki (İ,S,N,T) RSLT kalınlığı ve ortalama RSLT (RSLT G) arasında güçlü anlamlı pozitif korelasyon saptandı.(p=0.0001) (Tablo 4.5).

Yine tüm olgular (hasta+kontrol n=178) birlikte değerlendirildiğinde OSB stereometrik parametreler (RV, RA, LCDR ve MCD) ile yine tüm kadrarlardaki PPKK ile anlamlı korelasyon izlendi (RV ve RA ile pozitif, LCDR ve MCD ile negatif korelasyon)(p=0.0001)(Tablo 4.5).

Tablo.4.5: Tüm kişilerde SKK, RNFL ve OSB stereometrik değerlerinin tüm kadrarlardaki PPKK ile korelasyonu

Tüm kişiler (n=178)		PPK K.İ.1 MM	PPKK. İ.2MM	PPKK. .S.1M M	PPKK. S.2MM	PPKK. N.1MM	PPKK. N.2MM	PPKK. T.1MM	PPKK. T.2MM
SKK	r	.111	.137	.078	.109	.012	.056	.104	.108
	p	.140	.068	.301	.149	.878	.459	.167	.153
RNFLG	r	.440**	.473**	.515**	.503**	.414**	.434**	.451**	.525**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
RNFL.İ	r	.497**	.516**	.568**	.547**	.475**	.487**	.536**	.588**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
RNFL.S	r	.416**	.473**	.462**	.452**	.371**	.389**	.410**	.479**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
RNFL.N	r	.328**	.366**	.423**	.427**	.342**	.382**	.389**	.460**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
RNFL.T	r	.232**	.242**	.328**	.329**	.257**	.251**	.201**	.249**
	p	.002	.001	.000	.000	.001	.001	.007	.001
RIM.ARE A	r	.418**	.426**	.441**	.414**	.398**	.367**	.404**	.408**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
RIM.VOL	r	.439**	.435**	.477**	.448**	.438**	.432**	.391**	.423**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
LİN.CD.R ATIO	r	.475**	-.466**	-.430**	-.425**	-.369**	-.337**	-.374**	-.332**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
MEAN.CU P.DEPTH	r	.421**	-.406**	-.423**	-.394**	-.333**	-.271**	-.368**	-.318**
	p	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000

Hasta grupta (n=86) tüm kadrantlardaki (İ,S,N,T) ve 1mm, 2mm PPKK değerleri ile RSLT G, RSLT N, RSLT İ ve RSLT S kalınlıkları arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi(p=0.0001). Ayrıca RSLT N kalınlığı ile PPKK S ve PPKK T arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon izlendi(p<0.0001). RSLT T kalınlığı ile PPKK 'nın hiçbir kadrantında anlamlı korelasyon izlenmedi(p>0.05) (Tablo 4.6).

Tablo.4.6. Hasta grubunda SKK, RNFL ve OSB stereometrik değerlerinin tüm kadrantlardaki PPKK ile korelasyonu

Hasta (n=86)		PPKK. İ.1MM	PPKK. İ.2MM	PPKK. S.1MM	PPKK. S.2MM	PPKK. N.1MM	PPKK. N.2MM	PPKK. T.1MM	PPKK. T.2MM
SKK	r	.177	.179	.115	.128	.063	.160	.127	.180
	p	.103	.100	.294	.239	.566	.141	.246	.098
RNFLG	r	,300**	,336**	,449**	,466**	,219*	,309**	,308**	,344**
	p	.005	.002	.000	.000	.042	.004	.004	.001
RNFL.İ	r	,360**	,408**	,484**	,514**	,267*	,364**	,388**	,421**
	p	.001	.000	.000	.000	.013	.001	.000	.000
RNFL.S	r	,318**	,364**	,442**	,462**	.207	,281**	,325**	,342**
	p	.003	.001	.000	.000	.056	.009	.002	.001
RNFL.N	r	.183	,247*	,372**	,375**	.189	,245*	,298**	,369**
	p	.092	.022	.000	.000	.081	.023	.005	.000
RNFL.T	r	.126	.168	,297**	,264*	.139	.181	.101	.130
	p	.250	.123	.006	.014	.202	.095	.353	.234
RIM.ARE A	r	.203	,226*	,249*	,264*	,224*	,226*	.185	.204
	p	.061	.037	.021	.014	.038	.036	.089	.059
RIM.VOL	r	.202	,247*	,274*	,324**	.209	,269*	.144	.187
	p	.062	.022	.011	.002	.053	.012	.187	.084
LİN.CD.R ATIO	r	-,365**	-,362**	-,380**	-,391**	-,244*	-,311**	-,258*	-,189
	p	.001	.001	.000	.000	.023	.004	.016	.082
MEAN.CU P.DEPTH	r	-,264*	-,238*	-,307**	-,251*	-,170	-,199	-,234*	-,205
	p	.014	.027	.004	.020	.117	.066	.030	.059

Kontrol grubunda ise RSLT 'nin tüm kadrantlardaki (İ,S,N,T) kalınlıkları ile PPKK'nın herhangi kadrant ve mesafedeki ölçümleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi(p>0.5) (Tablo.4.7).

Lineer çukurluk /disk oranının (LCDR) hasta grupta PPKK T 2mm ölçümü hariç tüm kadrantlardaki ve 1mm ve 2mm ölçümleri ile anlamlı negatif korelasyon

gösterdiği izlendi($p<0.002$)(Tablo 4.6). Kontrol grubunda ise bu değerler arasında korelasyon izlenmedi($p>0.5$)(Tablo. 4.7)

Ortalama çukurluk derinliğinin(MCD) hasta grupta PPKK İ ve PPKK S ölçümleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği izlendi($p<0.04$)(BkTablo 4.6) Kontrol grubunda MCD'nin PPKK ile hiçbir kadranda korelasyonu izlenmedi.($p>0.5$) (Tablo.4.7)

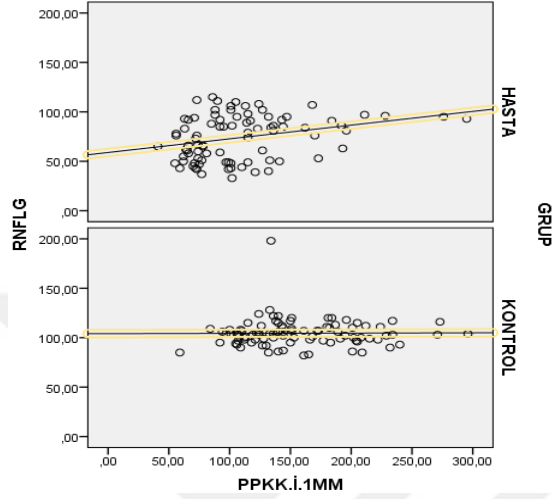
Tablo.4.7: Kontrol grubunda SKK, RNFL ve OSB stereometrik değerlerinin tüm kadrantlardaki PPKK ile korelasyonu

Kontrol (n=92)		PPKK. İ.1MM	PPKK. İ.2MM	PPKK. S.1MM	PPKK. S.2MM	PPKK. N.1MM	PPKK. N.2MM	PPKK. T.1MM	PPKK. T.2MM
SKK	r	-.029	.006	-.045	-.026	-.166	-.142	.021	-.033
	p	.782	.958	.669	.807	.113	.176	.844	.752
RNFLG	r	.062	.141	.007	-.016	.107	.147	.070	.228*
	p	.557	.181	.948	.880	.310	.163	.504	.029
RNFL.İ	r	.177	.178	.155	.093	.235*	.225*	.191	.293**
	p	.092	.089	.139	.380	.024	.031	.069	.005
RNFL.S	r	-.031	.114	-.141	-.180	-.035	.008	-.069	.080
	p	.769	.280	.179	.087	.740	.936	.513	.449
RNFL.N	r	-.045	.055	.029	.016	.033	.139	.022	.135
	p	.668	.603	.785	.880	.754	.186	.838	.200
RNFL.T	r	-.026	-.040	-.038	.040	.003	.005	-.063	.017
	p	.803	.704	.719	.709	.980	.964	.551	.875
RIM.ARE A	r	.054	.095	.016	-.039	-.014	.017	.024	.010
	p	.608	.370	.881	.711	.895	.870	.823	.924
RIM.VOL	r	.217*	.152	.204	.103	.246*	.229*	.148	.226*
	p	.038	.148	.051	.331	.018	.028	.158	.030
LİN.CD.R ATIO	r	-.179	-.182	-.046	-.071	-.057	.005	-.066	-.023
	p	.087	.082	.662	.500	.591	.959	.532	.828
MEAN.CU P.DEPTH	r	-.143	-.171	-.069	-.090	.003	.094	-.068	.056
	p	.175	.103	.515	.391	.978	.370	.519	.593

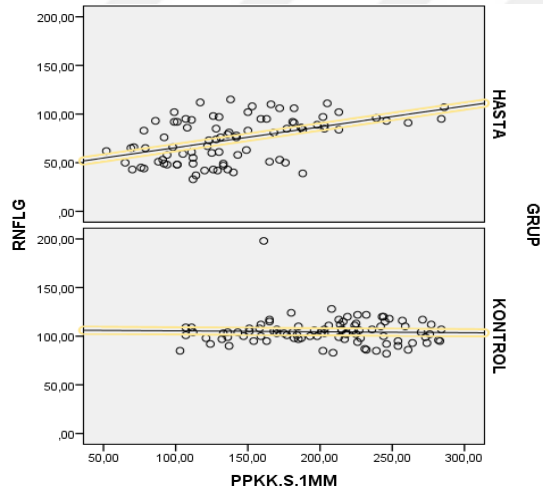
PPKK S'nin hasta grupta ortalama RSLT (RSLT G) kalınlığı ve diğer kadrantlardaki (İ,S,N,T) RSLT kalınlığıyla diğer koroid bölgelerine göre daha fazla korelasyon gösterdiği izlendi. Yine PPKK S'nin hasta grupta RV, LCDR ve MCD ile

anlamli korelasyon gosterdigi izlendi($p<0.005$) Kontrol grubunda bu parametrelerde anlamli iliski saptanmadı(Tablo 4.7)

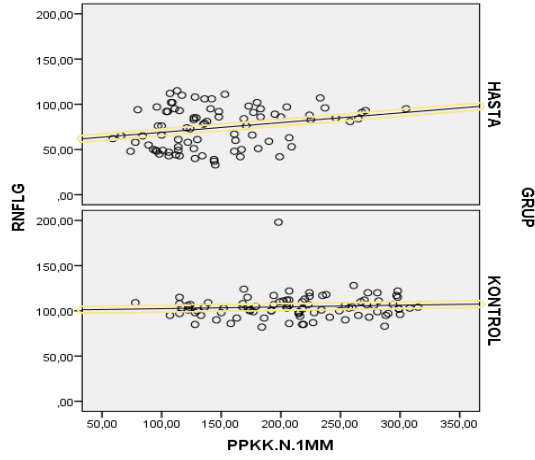
Grafik. 3 Hasta ve kontrol grubunun (RSLT G) değerlerinin PPKK İ 1mm ile korelasyon grafiği.



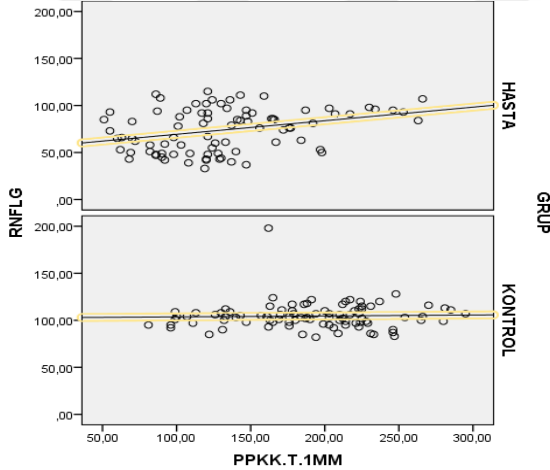
Grafik.2 Hasta ve kontrol grubunun RSLT G değerlerinin PPKK S 1mm ile korelasyon grafiği



Grafik 3. Hasta ve kontrol grubunun RSLT G değerlerinin PPKK N 1mm ile korelasyon grafiği



Grafik.4. Hasta ve kontrol grubunun RSLT G değerlerinin PPKK T 1mm ile korelasyon grafiği



Bir gözü glokom tanılı, diğer gözü sağlıklı olan olguların (n=8) gözleri arasında PPKK karşılaştırması yapıldığında hasta gözlerde sadece PPKK S sağlıklı gözlerle göre anlamlı düşük bulundu($p<0.05$). PPKK diğer kadranlarında anlamlı fark izlenmedi (Tablo. 4.8)

. Bu 8 olgunun glokomlu gözlerindeki PPKK ortalaması 111.12 ± 17.2 (median 112.56), diğer sağlıklı gözlerindeki PPKK ortalaması 142.62 ± 37.04 (median 133.81). olarak ölçüldü. Klinik ölçümde iki göz arasında fark saptandı fakat, istatistiksel anlamlılık saptanmadı($p=0.076$)(Tablo. 4.8).

Tablo 4.8. Bir gözü glokom tanılı, diğer gözü sağlıklı olan 8 hastanın PPKK'ların kendi aralarında karşılaştırılması

	Hasta Göz (n=8)		Sağlıklı Göz (n=8)		p
	A.O ± S.S	Med (min - maks)	A.O ± S.S	Med (min - maks)	
PPKK.ORT.	111.12 ± 17.27	112.56 (87 – 137)	142.62 ± 37.04	133.81 (95 – 198)	0.076 (t=-2.078)
PPKK.İ.1MM	75.25 ± 16.42	73.5 (55 - 102)	114.75 ± 36.78	115 (59 - 182)	0.017* (t=-3.124)
PPKK.İ.2MM	84.13 ± 15.89	85 (62 - 111)	113.75 ± 35.83	106.5 (75 - 192)	0.104 (t=-1.868)
PPKK.S.1MM	109.75 ± 16.27	110 (91 - 130)	155.88 ± 48.87	144 (103 - 242)	0.044* (t=-2.448)
PPKK.S.2MM	113 ± 23.25	115 (85 - 159)	149 ± 43.67	149 (88 - 213)	0.05* (t=-2.323)
PPKK.N.1MM	126.88 ± 38.86	114 (74 - 183)	160.13 ± 58.69	148 (78 - 260)	0.105 (t=-1.86)
PPKK.N.2MM	133.25 ± 47.13	113 (86 - 222)	151.25 ± 55.74	141.5 (90 - 264)	0.453 (t=-0.794)
PPKK.T.1MM	112.25 ± 31.16	121 (62 - 167)	134.88 ± 30.94	130.5 (96 - 178)	0.29 (t=-1.146)
PPKK.T.2MM	134.5 ± 25.21	141.5 (99 - 170)	161.38 ± 29.09	168 (122 - 203)	0.132 (t=-1.706)

Ayrıca yine bu 8 kişinin glokomlu gözlerindeki GİB ve SKK dışında diğer tüm verilerde (tüm RSLT, RA, RV, LCDR) sağlıklı olan diğer gözler arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi(Tablo 4.9).,

Tablo.4.9. Bir gözü glokom tanılı, diğer gözü sağlıklı olan 8 hastanın RSLT, SKK ve OSB parametrelerinin kendi aralarında karşılaştırılması

	Hasta Göz (n=8)		Sağlıklı Göz (n=8)		p
	A.O ± S.S	Med (min - maks)	A.O ± S.S	Med (min - maks)	
GİB	23.63 ± 10.18	24.5 (8 - 38)	15.88 ± 4.55	14 (12 - 24)	0.068 (t=2.159)
SKK	518.63 ± 39.14	501 (471 - 575)	527.5 ± 41.25	520 (474 - 592)	0.06 (t=-2.24)
RNFLG	57.63 ± 13.86	54 (42 - 86)	99.5 ± 9.65	101 (85 - 110)	0.0001* (t=-6.135)
RNFL.İ	66.75 ± 21.12	71 (39 - 96)	124.88 ± 19.85	126.5 (92 - 149)	0.002* (t=-4.766)
RNFL.S	64.25 ± 24.24	57.5 (37 - 113)	128.25 ± 14.77	130 (102 - 149)	0.001* (t=-5.738)
RNFL.N	48.25 ± 23.29	46 (23 - 98)	67.38 ± 11.62	65 (56 - 88)	0.05* (t=-2.326)
RIM.AREA	0.89 ± 0.46	1 (0.18 - 1.45)	2.01 ± 0.27	2.08 (1.41 - 2.29)	0.002* (t=-4.788)
RIM.VOL	0.21 ± 0.18	0.18 (0.01 - 0.47)	0.52 ± 0.22	0.45 (0.28 - 0.79)	0.011* (t=-3.439)
LİN.CD.RAT.	0.75 ± 0.2	0.75 (0.34 - 0.94)	0.39 ± 0.24	0.37 (0.05 - 0.75)	0.006* (t=3.884)
MEAN.C. D.	0.43 ± 0.22	0.44 (0.18 - 0.79)	0.19 ± 0.09	0.18 (0.08 - 0.34)	0.007* (t=3.732)

TARTIŞMA

Glokomatöz optik nöropatinin patogenezi ve koroidin bu patogenezdaki rolü halen tam olarak bilinmemektedir. Bu amaçla glokom ile koroid arasındaki ilişkiyi tam olarak ortaya koymak adına birçok çalışma yapılmaktadır. İlk olarak 1928'de Elsching özellikle papiller alanda, siliyer dolaşımın yetersizliğine bağlı, koroidden sağlanan kan akımındaki azlığın glokomun etyolojik faktörlerinden biri olabileceğini ortaya atmıştır(105).

Günümüzde genel görüş olarak glokom artık sadece GİB yüksekliği ile ilişkilendirilmemekte, GİB'nın glokomun önemli risk faktörlerinden sadece biri olduğu kabul edilmektedir (2-9, 49-51).

Alm ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada glokomlu gözlerde fundus floresein anjiografide peripapiller koroidde dolum defekti olduğu izlenmiştir(106). Ancak bu defektin patofizyolojik olarak glokomla direkt ilişkisi halen net açıklanamamıştır. Arend ve ark. yine glokom hastalarında fundus florecein anjiografide OSB nonperfüzyon alanının arttığını ve OSB'nda arteriovenöz geçiş zamanının glokomlu gözlerde sağlıklı gözlere göre anlamlı şekilde uzadığını saptamışlar(107).

Jia ve ark. 2014'te glokomlu gözlerde OKT anjiografi ile optik disk perfüzyonunu incelemişler. Glokomlu gözlerde optik disk akım indeksinin normal gözlere göre anlamlı şekilde düşük olduğunu ve disk akım indeksinin görme alanı patern standart deviasyonu, cup/disk oranı, RSLT ve rim alanı ile kuvvetli korele olduğunu saptamışlar.(108)

Bunun gibi birçok çalışma gösteriyor ki glokomatöz optik nöropati patogenezinde optik sinir beslenmesinde vasküler faktörler oldukça etkilidir. OSB'nın vasküler desteğinin önemli bir kısmı peripapiller koroid bağlantısıyla olur (5). Bu nedenle peripapiller koroid kalınlığı glokom tanı ve takibinde önemli bir teşhis yöntemi haline gelmeye adaydır.

Koroid kalınlığı, histolojik kesitler alınarak ölçülmeye çalışılmıştır. Ancak histolojik çalışmalarda damarsal yapıların tonusunun canlı dokudaki gibi korunamaması sebebiyle yapılan incelemeler hastalıkların patofizyolojisini anlamada yetersiz kalmıştır. Cansız bir gözde koroid hemen sönmekte ve gerçek kalınlığının çok daha altında ölçülmektedir. Yine histolojik kesitlerde, canlı dokunun aksine,

damar tonusuna etki edecek birçok faktörün etkisinin olmamasına bağlı, bize gerçek kalınlığı gösteremeyeceği düşünüldüğünde in-vitro şartlarda koroid kalınlığını değerlendirmenin yetersiz kalacağı anlaşılabacaktır(7).

GDG-OKT tekniği koroid kalınlığını belirlemede göz canlı iken yapıldığı için adeta bir canlı optik biyopsi niteliğindedir ve koroid hakkında bilgi edinmek için çok önemli bir tetkik haline gelmiştir. Yine GDG-OKT glokomun vasküler patolojisini aydınlatmak için çok önemli bir tanı yöntemi haline gelmiştir (7, 98).

Glokomatöz optik nöropatide koroidin rolünün aydınlatılması adına glokom hastalarında PPKK'yı inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bazıları glokom hastalarında koroidin incelendiğini savunurken, diğerleri koroid kalınlığının değişmediğini saptamışlardır(2-9,117,118,120,124-126).

Bizim çalışmamızda ise glokom hastalarında superior, inferior, nazal ve temporal peripapiller koroid kalınlıklarında sağlıklı hastalara göre belirgin inceltme saptanmış olup, bu kalınlık farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. .

Ayrıca bizim çalışmamızda glokom hastalarında ortalama, superior, inferior ve nazal retina sinir lifi kalınlıkları ile peripapiller koroidin tüm kadrantları arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup, aralarında anlamlı pozitif korelasyonun olması dikkat çekiciydi. Buna karşın sağlıklı grupta retina sinir lifi kalınlığı ile peripapiller koroid kalınlıkları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmemesi bu veriyi desteklemekteydi. Bu da glokom hastalarında peripapiller dolaşımın etkilenmesinin glokomatöz optik nöropati ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca bizim çalışmamızda peripapiller koroid en kalın temporal kadranda ölçülmüştür. Bunun makulanın korunması için bir kompanzasyon mekanizması olabileceği düşünülmektedir. Mwanza ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada glokomlu gözlerin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha kalın submaküler koroid kalınlığına sahip olduğu saptanmış. Yani glokomun ilerlemesiyle maküler koroid kalınlığının artma eğiliminde olduğunu belirtmişler. Yine başka bir histolojik çalışmada (spraul ve ark) koroid kalınlığı ile koroidal damar çapları arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmış(109). Bu çalışma ile damar çapındaki artışın koroidal kalınlaşmaya etkisi olduğu düşünülebilir. Bu durum da Mwanza ve ark. 'ın yaptığı çalışmadaki glokoma bağlı maküler koroid kalınlaşması durumunu desteklemektedir. Wei ve ark. akut açı kapanması glokomu ile gelen 21 hastanın açısı kapanan gözü ile diğer gözleri arasındaki makular koroid kalınlıklarını

karşılaştırmışlar ve akut açı kapanması olan gözdeki makuler koroid kalınlığını anlamlı yüksek bulmuşlar (110). Bu çalışma da bu mekanizmayı desteklemektedir, ancak bu makulanın kompanzasyon mekanizması hala net açıklanamamıştır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç duymaktadır. Şöyle ki glokom hastalarında koryokapillaris yoğunluğu azalmıştır. Bu azalma perfüzyon gradientini artırmak için patent damarlarda dilatasyona sebep olur (85). Makula koryokapillarisindeki bu kompensatuar dilatasyon submakular koroid kalınlığında artışa sebep olabilir. Bu makuladaki kompensatuar koroid kalınlık artışı, bizim çalışmamızda da saptadığımız, temporal kadran 2mm’de yani makulaya en yakın yerde ölçülen peripapiller koroidin en kalın olmasını desteklemektedir.

Çalışmamızda lineer çukurluk/disk oranı (LCDR)’nın glokom hastalarında peripapiller koroidin (temporal 2mm ölçümü hariç) tüm kadrantlarda ölçülen kalınlıkları ile güçlü negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Biliyoruz ki LCDR, konfokal laser tarayıcı oftalmoskop (HRT III) ile ölçülen, glokomatöz optik disk tespitinde kullanılan en önemli parametrelerden biridir. Bu korelasyon çalışmanın ilgi çeken sonuçlarından biriydi. Günümüzde konfokal laser tarayıcı oftalmoskop parametreleri ile peripapiller koroidin korelasyonun inceleyen çalışma sayısı yeterli değildir. Bu sebeple bu anlamlı korelasyon bilim dünyasına katkıda bulunabilir.

Ayrıca superior peripapiller koroid kalınlığının (PPKK S), ortalama RSLT kalınlığı ile diğer alanlardaki koroid kalınlıklarına göre daha güçlü korelasyon göstermesi ve yine sadece süperior peripapiller koroid kalınlığının (PPKK S), rim hacmi (RV), lineer çukurluk/disk oranı (LCDR) ve ortalama çukurluk derinliği (MCD) ile anlamlı korelasyon göstermesi yine çalışmanın beklenmeyen sonuçları arasındaydı. Bu da superior peripapiller koroid ve glokom ile ilgili daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği fikrini doğrular. Bu fikre destek olarak Preeti ve ark. 2016’da nonglokomatöz gözlerde PPKK ve RSLT kalınlığı arasında ilişkinin inferior ve superiorda daha fazla olduğunu saptamışlar ve bu bölgelerin daha çok araştırılması gerektiğini savunmuşlar(5).

Çalışmamızdaki bu sonuçlar bize glokom patofizyolojisi ve gelişim mekanizmaları ile ilgili farklı bakış açıları kazandırmıştır. Çünkü birçok çalışmada OSB’daki vasküler yetersizlik ve anormal vasküler otoregülasyon sadece normotansif glokomda suçlanmaktaydı(9, 31, 49-51). Bizim sonuçlarımız yüksek

tansiyonlu glokomda da vasküler faktörlerin etkili olabileceğini ve bu konunun daha fazla araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Koroid dokusu parasempatik innervasyonunu pterigopalatin gangliyonundan almaktadır(85, 111, 112) . Bu sinir lifleri kolinerjik olup vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve nitrik oksit (NO) ‘dan zengindir(85,111,113). Sempatik inervasyonu ise servikal gangliyonundan almaktadır(114, 115). Bunlarla birlikte koroid dokusunun asıl kan akımında rol oynayan, intrinsik koroidal nöronlarla gerçekleştirilen kendine ait bir otoregülasyon mekanizması olduğu bilinmektedir(85, 116). Glokomun genetik kökenlerinin veya GİB artışının bu otoregülasyonla ilişkisinin olabileceği araştırılmaya değer bir konudur.

Flammer ve ark. GİB dalgalanmaları veya bozulmuş otoregülasyona bağlı olarak (Primer vasküler disregülasyon sendromu) kararsız oküler perfüzyonun hafif bir reperfüzyon hasarına yol açtığını savunmaktadır. Bu hasarın mekanizmasına göre aksonların mitokondrilerinde üretilen süperoksit anyonu ($O_2^{(-)}$) astrositlerde yaygın olan NO ile birleşerek zararlı peroksinitrite ($ONOO^{(-)}$) dönüşür. Aynı zamanda endotelin ve metalloproteinazların OSB çevresine yayılarak lokal vazokonstriksiyona yol açarak venöz tıkanıklık riskini arttırdığı düşünülmektedirler (71). Bu mekanizmalar da bizim çalışmamızdaki gibi glokom patogenezindeki vasküler faktörleri ve peripapiller koroidin glokomatöz optik nöropatideki rolünü destekler niteliktedir.

Glokomda koroidal kalınlık görüntülemesi ile ilgili önemli çalışmalardan biri Ehrlich ve ark.’a aittir. Bu çalışmada glokom hastalarında ve glokom şüphesi olan olgularda peripapiller koroid kalınlığı ölçülmüş ve bu iki grupta ölçümler karşılaştırılmıştır. Çalışmada PPKK’nın glokomda anlamlı değişmediği sonucuna varılmıştır (117). Ancak peripapiller koroid kalınlığının ölçüm tekniği olarak optik sinir başı çevresindeki 3,4 mm çaplı bir dairenin ortalama koroid kalınlığını (sirkumpapiller) ölçmüşlerdir. Bu çalışmadaki ölçüm noktaları OSB kan dolaşımından bir miktar uzakta kalmış ve OSB’nın gerçek kan akımını yansıtmamış olabilir. Bizim çalışmamızda peripapiller koroid kalınlığı ölçümü OSB’na bitişik olan koroid dokusunun 1. ve 2. mm mesafesinden 4 kadranda da (İ.S,N,T) 2’şer ölçüm olmak üzere bir gözden toplam 8 farklı ölçüm şeklinde daha detaylı yapılmıştır. Bu ölçüm tekniği hem OSB’na daha yakın olması hem de 4 kadranda da ayrı ayrı bilgi vermesi sebebiyle OSB kan dolaşımını daha iyi yansıtmış olabilir.

Mwanza ve ark. 2011’de yaptıkları çalışmada normotansif glokom hastaları ile primer açık açılı glokom hastalarında maküler koroidal kalınlıkları karşılaştırmışlar. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlar (109). Yukarıda da belirttiğimiz gibi maküler koroid, optik sinir başı damarlarından farklı vasküler yapıları içerdiği için, ve maküler koroidde makulayı korumak için daha fazla kompanzasyon ile kalınlaşma olabileceği düşünüldüğü için bu bölgenin ölçümleri glokom bulgularını doğru yansıtmayabilir (85).

Hirooka ve ark. çalışmalarında normotansif glokom hastalarında peripapiller koroid kalınlığı ölçümünü foveanın 3 mm nazalinden yani OSB’ye yakın olan bölgeden yapmışlardır ve bu hastalarda o bölgedeki koroid kalınlığında incelleme tespit etmişlerdir (118). Bu çalışma da bizim çalışmadan elde ettiğimiz glokomatöz optik nöropati patofizyolojisindeki peripapiller koroidal vasküler yetersizliğin mevcudiyetini destekler niteliktedir.

Ayyıldız ve ark. 2016’da yaptığı çalışmada sağlıklı kişilerde normal SD-OKT yöntemi ve GDG-OKT yöntemiyle peripapiller koroid kalınlıklarını ölçmüş ve bu değerleri karşılaştırmış. Yapılan ölçümlerde iki teknik arasında ölçüm değerleri benzer bulunmuş. Ayrıca RSLT kalınlığı ile PPKK arasında anlamlı korelasyon saptanmamış (119). Bizim çalışmamızda da sağlıklı grupta bu iki parametre arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Bu da glokomatöz gözlerde OSB’ye yakın mesafeden ölçülen PPKK’nın glokomatöz optik nöropati patogenezi ile ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Hae-Young ve ark. PAAG, NTG ve sağlıklı bireyler arasında PPKK ve maküler koroid kalınlığını karşılaştıran çalışmalarında farklı bir ölçüm tekniği kullanmışlar. Bu yöntemle göre; makula ve OSB merkez alınarak 4 kadrana bölünüp 0.3 mm aralıklarla toplam 6 farklı noktadan koroid kalınlığı ölçülerek ortalaması alınmış. PPKK karşılaştırmasında PAAG ile sağlıklı hastalar arasında anlamlı fark saptanmamış, ancak NTG olgularında anlamlı koroidal incelleme tespit edilmiş (120). Bu çalışmadaki ölçüm tekniği bizim çalışmamızdakine benzerlik göstermektedir. Ancak bir gözden toplam 24 ölçüm yapılması hata payını arttırabilir ve sadece Kore popülasyonuna ait bir çalışma olması da farklılıklara sebep olabilir.

Glokom hastalarında peripapiller koroid kalınlığı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda PPKK’nın glokom ile ilişkisini olduğunu savunan görüşler olduğu kadar savunmayan görüşler de mevcuttur. Bu görüş ayrılığının en

aza indirgenebilmesi için daha geniş serili, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca bu fikir ayrılığının önemli bir nedeni de ölçüm tekniklerinin çeşitliliğine bağlı peripapiller koroid kalınlığı tanımının farklılık göstermesidir. Bu yüzden peripapiller koroidin ölçümü sabit, tek bir teknik şeklinde standartize edilirse çalışmalardan daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda birkaç kısıtlayıcı faktör mevcuttur. Bunlardan biri; koroid kalınlığının diurnal varyasyon gösterdiği bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda ölçümler günün farklı zamanlarında bir kez alınmıştır. Bu saat gözetmeksizin yapılan ölçümler koroid kalınlığı ölçüm sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı; Sistemik hipertansiyonun koroidal kalınlık ve oküler perfüzyon basıncını etkilediği açıklanmıştır (122). Bu bilgi dahilinde çalışmamıza glokom ve kontrol grubuna hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalık öyküsü bulunmayan hastalar dahil edilmiştir, fakat göz ölçümlerinden hemen önce kan basıncı ölçümü gerçekleştirilmemiştir. Hem sistemik hastalık yokluğunu doğrulamak, hem de anlık sistemik tansiyon değişikliklerinden çalışma sonuçlarını korumak için kan basıncı ölçümü yapılabilirdi.

GDG-OKT yapılan cihazda koroid ölçümünü otomatik yapan program bulunmadığı için PPKK hepsinde manuel ölçülmüştür. Her ne kadar ölçümler hasta veya sağlıklı olduğu bilinmeden objektif ve kontrollü yapılsa da manuel ölçümlerde hata payı olabilir. Bu da çalışmanın sonucunu az da olsa etkileyebilir.

Koroid kalınlığının yaş ile sıkı bir ilişkisi olduğu ortaya konulmuştur (49,51, 85,87). Gruplardaki yaş ortalaması benzer olsa da yaş ile ilgili istatistiksel analiz ayrıca yapılmamıştır. Ayrıca aksiyel uzunluğu fazla olanlarda koroidin daha ince olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (123). Her ne kadar 5 dioptri ve üstü refraksiyonu olan hasta çalışmaya alınmasa da çalışmamızda aksiyel uzunluk ölçümü ayrıca gerçekleştirilmemiştir.

SONUÇLAR

1. Peripapiller koroid kalınlığı glokom hastalarında GDG-OKT yöntemiyle kantitatif olarak ölçülebilir.
2. Glokom hastalarında sağlıklı kişilere göre peripapiller koroidde istatistiksel olarak anlamlı incelmeye mevcuttur. Bu incelmeye OSB'na yakın olan tüm kadranlarda mevcuttur.
3. Glokom hastalarında tüm kadranlardaki PPKK ile ortalama RSLT kalınlığı, RSLT İ ve RSLT S kalınlıkları arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur ($p<0.0001$). Sağlıklı kişilerde böyle bir ilişki yoktur.
4. Glokom hastalarında HRT III ile ölçülen lineer çukurluk disk oranı (LCDR) ve ortalama çukurluk derinliği (MCD) ile PPKK arasında anlamlı korelasyon mevcuttur. Bu ilişkiler glokom tanı ve takibinde değerli olabilir.
5. Glokom hastalarında süperior peripapiller koroid kalınlığı (PPKK S) tüm RSLT kalınlıklarıyla ve RV, LCDR ve MCD değerleri ile diğer kadranlara göre çok daha güçlü korelasyon göstermiştir. Yine bir gözü glokom diğer gözü sağlıklı bireylerde sadece PPKK S glokom olan gözde anlamlı düşük gelmiştir. Bunun mekanizma olarak açıklanabilmesi için ya da rastlantı olup olmadığını anlamak için PPKK S ile ilgili daha detaylı araştırmalar yapılabilir.
6. OSB stereometrik değerleri ile PPKK arasında anlamlı ilişkilerin olabileceği olasıdır. Çalışma sayısı bu konuda azdır, daha çok çalışma yapılabilir.
7. PPKK ölçümlerinde çeşitli çalışmalarda başta OSB'na uzaklıktaki farklılıklar olmak üzere farklı yazarlar tarafından farklı ölçüm teknikleri kullanılmaktadır. Bu yüzden PPKK tanımı çeşitli çalışmalarda farklı ifade edilmektedir. Bu durum çalışmalar arası sonuç çelişkilerinin bir sebebi olabilir. En azından glokomatöz hastalarda tüm çalışmalarda PPKK her zaman kabul gören, sabit, tek bir ölçüm tekniği şeklinde ölçülebilirse tüm dünyada birbiriyle kıyaslanabilecek daha objektif sonuçlar elde edilebilir. Böylece glokom patogenezinde PPKK'nın ve vasküler etyolojinin rolünü anlamamız kolaylaşır.

8. Son olarak uzun dönem, geniş serili ve müdahaleci çalışmalar dolaşım ve nöral kayıp arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatmaya yardım etmelidir. Glokom hastalığının nörodejeneratif kısmına müdahale etmek için mevcut tedavi yaklaşımlarına vazoprotektif tedavi yaklaşımları da eklenmelidir.



KAYNAKLAR

1. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2081±90. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013> PMID: 24974815
2. Zhongjing Lin, ¹Shouyue Huang, Ping Huang, Lei Guo, Xi Shen, Yisheng Zhong, The diagnostic use of choroidal thickness analysis and its correlation with visual field indices in glaucoma using spectral domain optical coherence tomography *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189376. Published online 2017 Dec 13. doi: 10.1371/journal.pone.0189376
3. N Gupta, G Greenberg, L Noël de Tilly, B Gray, M Polemidiotis, Y H Yücel Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging *Br J Ophthalmol*. 2009 Jan; 93(1): 56–60. Published online 2008 Aug 12. doi: 10.1136/bjo.2008.138172
4. Chieh-Li Chen, Anqi Zhang, Karine D. Bojikian, Joanne C. Wen, Qinqin Zhang, Chen Xin, Raghu C. Mudumbai, Murray A. Johnstone, Philip P. Chen, Ruikang K. Wang Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Vascular Microcirculation in Glaucoma Using Optical Coherence Tomography–Based Microangiography *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Jul; 57(9): OCT475–OCT485. Published online 2016 Jul 21. doi: 10.1167/iovs.15-18909
5. Preeti Gupta Carol Y. Cheung Mani Baskaran Jing Tian Pina Marziliano Ecosse L. Lamoureux Chui Ming Gemmy Cheung Tin Aung Tien Yin Wong Ching-Yu Cheng Relationship Between Peripapillary Choroid and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Population-Based Sample of Nonglaucomatous Eyes <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.09.018>
6. Karen K W Chan, Fangyao Tang, Clement C Y Tham, Alvin L Young, Carol Y Cheung Retinal vasculature in glaucoma: a review *BMJ Open Ophthalmol*. 2017; 1(1): e000032. Published online 2017 Jul 11. doi: 10.1136/bmjophth-2016-000032
7. Taha Sezer, Muhammet Altınışık, Ibrahim Arif Koytak, Mehmet Hakan Özdemir The Choroid and Optical Coherence Tomography Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
8. Quigley HA: Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389- 93.
9. Douglas R Anderson Normal-tension glaucoma (Low-tension glaucoma) *Indian J Ophthalmol*. 2011 Jan; 59(Suppl1): S97–S101. doi: 10.4103/0301-4738.73695

10. Bourne, R.R., et al., Prevalence of glaucoma in Thailand: a population based survey in Rom Klao District, Bangkok. *Br J Ophthalmol*, 2003. 87(9): p. 1069-74.
11. Racette, L., et al., Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol*, 2003. 48(3): p. 295-313.
12. Quigley, H.A. and S. Vitale, *Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997. 38(1): p. 83-91.
13. Yoshida, M., et al., *Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60,000 asymptomatic Japanese subjects*. *J Clin Epidemiol*, 2001. 54(11): p. 1151-8.
14. Podos SM, Y.M.e., *Textbook of Ophthalmology*. Epidemiology of open-angle glaucoma, ed. W. ST. 1994, Mosby, London. 829-833.
15. Mukesh, B.N., et al., *Five-year incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project*. *Ophthalmology*, 2002. 109(6): p. 1047-51.
16. BCColin Cook, P.F., *Original article Epidemiology of glaucoma: what's new? Presented at the annual meeting of the Canadian Ophthalmology Society*. 2011.
17. Stone, E.M., et al., *Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma*. *Science*, 1997. 275(5300): p. 668-70.
18. Society, E.G., *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. . Vol. 2nd Edition. 2003.
19. International Council of Ophthalmology Guidelines for Glaucoma Eye Care 2015 Task Force for Glaucoma Eye Care
20. Maria Prior, Jill J Francis, Augusto Azuara-Blanco, Nitin Anand, Jennifer M Burr, for the Glaucomascreening Platform Study group Why do people present late with advanced glaucoma? A qualitative interview study *Br J Ophthalmol*. 2013 Dec; 97(12): 1574–1578. Published online 2013 Sep 24. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303813
21. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG):)) (Tham YC,Cheng CT. Associations between chronic systemic diseases and primary open angle glaucoma: an epidemiological perspective. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(1):24-32.)
22. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, Nguyen TD, Polansky JR, Sunden SL, Nishimura D, Clark AF, Nystuen A, Nichols BE, Mackey DA, Ritch R, Kalenak JW, Craven ER, Sheffield VC. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275:668-70.

23. Klein BE¹, 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.
24. Miller MA, Fingert JH, Bettis DI. Genetics and genetic testing for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):133-138
25. Sommer A¹, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, Singh K. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1991 Aug;109(8):1090-5
26. Musch DC¹, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999 Apr;106(4):653-62.
27. O'Brien JM, Salowe RJ, Fertig R, Salinas J, Pistilli M, Sankar PS, Miller-Ellis E, Lehman A, Murphy WHA, Homsher M, Gordon K, Ying GS. Family History in the Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics Study Cohort. *Am J Ophthalmol*. 2018 Mar 17. pii: S0002-9394(18)30112-0. doi: 10.1016/j.ajo.2018.03.014. [Epub ahead of print]
28. Gramer G et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (2014) Results of a patient-directed survey on frequency of family history of glaucoma in 2170 patients.
29. Pasquale LR. Vascular and autonomic dysregulation in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(2):94-101.
30. Charlson ME et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression.. *Ophthalmology*. (2014)
31. Krishnamurthy R et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression (*Ophthalmology* 2014;121:2004-12).
32. Tham YC, Cheng CT. Associations between chronic systemic diseases and primary open angle glaucoma: an epidemiological perspective. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(1):24-32.
33. Chopra V et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. (2008)

34. Klein BE¹, Klein R, Ritter LL. Relationship of drinking alcohol and smoking to prevalence of open-angle glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1993 Nov;100(11):1609-13
35. Phillips CI. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(6):1363.
36. Kersey JP et al. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)*. (2006)
37. Hou R, Zhang Z, Yang D, Wang H, Chen W, Li Z, Sang J, Liu S, Cao Y, Xie X, Ren R, Zhang Y, Sabel BA, Wang N. Intracranial pressure (ICP) and optic nerve subarachnoid space pressure (ONSP) correlation in the optic nerve chamber: the Beijing Intracranial and Intraocular Pressure (iCOP) study. *Brain Res*. 2016 Mar 15;1635:201-8. doi: 10.1016/j.brainres.2016.01.011. Epub 2016 Jan 12.
38. Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 25;1:CD006539. doi: 10.1002/14651858.CD006539.pub4. Review.
39. Dr.Tülay Şimşek, Dr.Ufuk Elgin, Dr.Özcan Ocakoğlu Türk Oftalmoloji Derneği Primer Açık Açılı Glokom (2017)
40. Schmidl D et al. *Klin Monbl Augenheilkd*. [Ocular perfusion pressure and its relevance for glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015 Feb;232(2):141-6. doi: 10.1055/s-0034-1383398. Epub 2015 Feb 20.
41. Spaniol K et al. *Klin Monbl Augenheilkd*. [Diurnal Fluctuations of Intraocular Pressure, Blood Pressure, and Ocular Perfusion Pressure in Glaucoma Patients]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015 Jun;232(6):773-8. doi: 10.1055/s-0034-1396317. Epub 2015 Apr 8.
42. Hsu CH, Chen RI, Lin SC. Myopia and glaucoma: sorting out the difference. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):90-5.
43. Chon B et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. (2013) Myopia and glaucoma in the South Korean population.
44. Kuzin AA¹, Varma R, Reddy HS, Torres M, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Ocular biometry and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2010 Sep;117(9):1713-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.035. Epub 2010 Jun 8.
45. Sng CC, Ang M, Barton K. Central corneal thickness in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):120-126.

46. Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):96-102
47. Guy AH, Wiggs JL, Turalba A, Pasquale LR. Translating the Low Translaminar Cribrosa Pressure Gradient Hypothesis into the Clinical Care of Glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2016;31:131-9.
48. Ünal M, Optik sinir başı ve retina sinir lifi defektleri, Hasanreisoglu B, Kural G, Duman S, eds, XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu (Klinik Uygulamalı Glokom), Ankara, Yıldırım Basımevi, 1992, 155-160.
49. Pınar Aydın O'Dwyer, Akova Aydın Yonca. Temel Göz Hastalıkları 3.Basım. Bölüm 11.. Güneş Tıp Kitabevi 3.Basım 2015, 563-611
50. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. Sixth Edition. Glaucoma. London. 2007; 371-390.
51. American Academy Of Ophthalmology The Eye M.D. Association Glaucoma Volume 10. 2008-2009.
52. Turaçlı ME, Primer glokom, Oftalmoloji, 1, 1992, 14-22.
53. Osborne NN, Chidlow G, Wood JP. Glutamate excitotoxicity in glaucoma: truth or fiction? By AJ Lotery. *Eye (Lond)*. 2006 Dec;20(12):1392-4. Epub 2006 Jan 27.
54. Joachim SC et al. Apoptotic retinal ganglion cell death in an autoimmune glaucoma model is accompanied by antibody depositions. *J Mol Neurosci*. (2014)
55. Higginbotham EJ. Ophthalmoscopic and photographic characteristics of the optic nerve head in glaucoma. Section III. Glaucoma. Vol. 7. *Textbook of Ophthalmology*. Podos SM, Yanoff M, eds. Mosby. London. 1994; 6. 8-6. 11.
56. Yang H, Downs JC, Bellezza AJ, et al. 3-D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: prelaminar neural tissues and cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:5068–84
57. Yang H, Downs JC, Girkin C, et al. 3D histomorphometry of the normal and early glaucomatous monkey optic nerve head: lamina cribrosa and peripapillary scleral position and thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4597–607
58. Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19:297–321.
59. Findl O, Rainer G, Dallinger S, et al. Assessment of optic disk blood flow in patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:589–96.

60. Morrison JC. Integrins in the optic nerve head: potential roles in glaucomatous optic neuropathy (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc 2006; 104:453–77
61. Zimmerman R, Sakiyalak D, Krupin T. Primary open-angle glaucoma. Ophthalmology. Second Edition. Yanoff M, Duker JS, eds. Mosby. St Louis. 2004; 1482-1487.
62. Jonas BJ. The glaucomatous optic disc. Glaucoma In The 21 st Century. Weinreb NR, Kitazawa Y, Krieglstein KG, eds. Mosby. Barcelona. 2000; 9-14.
63. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. Surv of Ophthalmol. 1999. 43;(4); 293-320.
64. Stamper RL, Liberman MF, Drake MV. Clinical evaluation of the optic nerve head. Becker & Shaffer's. Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. Seventh Ed. Mosby. St Louis-Missouri. 1999; 190-215.
65. Kim KE, Park KH. Optic disc hemorrhage in glaucoma: pathophysiology and prognostic significance. Curr Opin Ophthalmol. 2017;28(2):105-112.
66. Cosar B: Kornenin doku ozellikleri ve tanı yöntemleri. 27. Ulusal Oftalmoloji Kursu Kornea ve Kontakt Lens 2007; 247-58.
67. Johns KJ, Feder RS, Hamil MB, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE: Examination techniques for the external eye and cornea. The foundation of American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 8 External Disease and Cornea. San Francisco: The foundation of AAO 2007; 2:15-51.
68. Johns KJ, Feder RS, Hamil MB, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE: Telescopes and optical instruments. The foundation of American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 3 Optics Refraction and Contact Lenses. San Francisco: The foundation of AAO 2007; 9:241-289
69. Bayer Atilla. Gonyoskopi Türkiye Klinikleri. Ağustos 2014
70. Flammer J. Glaucoma . Çev:Aydın P. Çev:Aydın P. Glokom, Pharma Graph Basım Tasarım Organizasyon Ltd. Şti. İstanbul 2003; 110-143.
71. Flammer J, Mozaffarieh M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? Surv Ophthalmol. 2007;52(Suppl 2): S162–S173.
72. Heidelberg Retina Tomography (HRT II–HRT III) Version 3. 1-01E User's Guide. 2006. 11215-E; 1-3.
73. Fingeret M. Using the Heidelberg retina tomograph II (HRT II): Image Acquisition and Accessing the Data. The Essential HRT Primer. Jocoto Advertising Inc. San Ramon. California. 2005; 11-30.

74. Zelefsky JR, Harizman N, Mora R, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, et al. Assessment of a race-specific normative HRT-III database to differentiate glaucomatous from normal eyes. *J Glaucoma*. 2006;15(6):548–51.
75. Moghimi S, Zangwill LM, Penteado RC, Hasenstab K, Ghahari E, Hou H, Christopher M, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, Shoji T, Bowd C, Weinreb RN. Macular and Optic Nerve Head Vessel Density and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2018 Jun 12.
76. Werner E. Historical review of visual field testing. In: Werner E (eds), *Manual of Visual Fields*. Churchill Livingstone, New York, 1991:1-5.
77. Werner E. Basic principles of perimetry, in Werner E (ed): *Manual of Visual Fields*. Churchill Livingstone, New York, 7-16,1991.
78. Strouthidis NG, Garway-Heath DF. New developments in Heidelberg Retina Tomograph for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19(2): 141-148.).
79. Garway-Heath DF. Moorfields Regression Analysis. The Essential HRT Primer. Jocoto Advertising Inc. San Ramon. California. 2005; 31-39.
80. Radius RL. Anatomy and embryology of the optic nerve. Glaucoma. Section I. Vol. 7. *Textbook of Ophthalmology*. Podos SM, Yanoff M. eds. Mosby. London, 1994; 2. 6-2.
81. Smith MF, Doyle JW. Clinical examination of glaucoma. *Ophthalmology*. Second Edition. Yanoff M, Duker JS, eds. Mosby. St Louis. 2004; 1431-1440. 19. 45. Heijl A. Visual field loss and perimetry in glaucoma. Glaucoma. Section II. Vol.
82. Hernandez MR. Extracellular matrix of the human optic nerve head in glaucoma. Section II. Glaucoma. Vol. 7. *Textbook of Ophthalmology*. Podos SM, Yanoff M, eds. Mosby. London. 1994; 6. 4-6. 7.
83. Yanoff M, D.J., *Ophthalmology*. Optic nerve blood flow measurement. Vol. second edition. 2004. 1470-1475.
84. Onda, E., et al., Microvasculature of the human optic nerve. *Am J Ophthalmol*, 1995. 120(1): p. 92-102.
85. Debora L. Nickla and Josh Wallman THE MULTIFUNCTIONAL CHOROID Department of Biology City College of New York, CUNY 160 Convent Ave. New York, N.Y. 10031 Prog Retin Eye Res. 2010 March ; 29(2): 144–168. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.12.002.
86. Spraul CW, Lang GE, Lang GK, et al. Morphometric changes of the choriocapillaris and the choroidal vasculature in eyes with advanced glaucomatous changes. *Vision Res*. 2002;42:923–932.

87. Guyer DR, Schachat AP, Green WR. The choroid: structural considerations. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989. p.17-31
88. Robert A. Linsenmeier, Thomas K. Goldstick, Randall S. Blum, Christina Enroth-Cugell Estimation of retinal oxygen transients from measurements made in the vitreous humor Experimental Eye Research Volume 32, Issue 4, April 1981, Pages 369-379
89. Linsenmeier RA, Braun RD. Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxia. J. Gen. Physiol 1992;99:177–197. [PubMed: 1613482]
90. Ernest JT. Choroidal circulation. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989. p.67.
91. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, Krebs W, Christensen AM. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. Vision Res. 1995 Jan; 35(1):37-50.
92. Owens SL: Indocyanine green angiography. Br J Ophthalmol 1996; 80: 263-266.
93. Kogure K., Choromokos E., “Infrared absorption angiography,” J. Appl. Physiol. 26(1), 154–157 (1969).
94. Falsini B, Anselmi GM, Marangoni D, D’Esposito F, Fadda A, Di Renzo A, Campos EC, Riva CE. Subfoveal choroidal blood flow and central retinal function in retinitis pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:1064-1069.
95. Hrynychak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. Optom Vis Sci 2000; 77(7): 347-56.
96. Özdemir H. Optik Koherens Tomografi. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. sf. 21-36.
97. 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 Nov 22;254(5035):1178-81.
98. Mumcuoğlu T, Erdurman C, Durukan AH. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. T. Oft. Gaz. 2008; 38, 168-75.
99. Sull AC, Vuong LN, Price LL, Srinivasan VJ, Gorczynska I, Fujimoto JG, Schuman JS, Duker JS. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. Retina. 2010;30:235.
100. Wu L, Marisse M, Hernandez-Bogantes E. Choroidal imaging with spectral-domain optical coherence tomography. Retina Today. 2011 January-February; 39-42.

101. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):496-500.
102. Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011 Jul;42 Suppl:S75-84.
103. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, Miura M, Sekiryu T, Nishida K, Iida T. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5536-5540.
104. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*. 2012;9:119-123.
105. Elschnig A. Glaucoma. In: Henke F, Lubarsch O, eds. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. 11: Berlin: Springer; 1928:911–945.
106. Alm A, Bill A. Blood flow and oxygen extraction in the cat uvea at normal and high intraocular pressures. *Acta PhysiolScand*. 1970;80:19–28.
107. Arend O, Plange N, Sponsel WE, Remky A. Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: fluorescein angiographic findings in patients with primary open angle glaucoma. *Brain Res Bull*. 2004; 62:517–24. [PubMed: 15036566]
108. Jia Y¹, Wei E¹, Wang X¹, Zhang X¹, Morrison JC¹, Parikh M¹, Lombardi LH¹, Gattety DM¹, Armour RL¹, Edmunds B¹, Kraus MF², Fujimoto JG³, Huang D⁴. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1322-32. doi: 10.1016/j.opthta.2014.01.021. Epub 2014 Mar 12.
109. Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, et al. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:3430–3435.
110. Wei Wang; Minwen Zhou; Wenbin Huang; Shida Chen; Xiaoyan Ding; Xiulan Zhang Does Acute Primary Angle-Closure Cause an Increased Choroidal Thickness? *Glaucoma* | May 2013
111. Ruskell GL. Facial parasympathetic innervation of the choroidal blood vessels in monkeys. *Exp. Eye Res* 1971;12:166–172. [PubMed: 5000886]
112. Uddman RJ, Alumets B, Ehinger R, Hakanson I, Loren I, Sundler F. Vasoactive intestinal peptide nerves in ocular and orbital structures of the cat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1980;19:878–885. [PubMed: 6997222]

113. Yamamoto R, Brecht DS, Dawson TM, Snyder SH, Stone RA. Enhanced expression of nitric oxide synthase by rat retina following pterygopalatine parasympathetic denervation. *Brain Res* 1993;631:83–88. [PubMed: 7507791]
114. Kirby ML, Diab IM, Mattio TG. Development of adrenergic innervation of the iris and fluorescent ganglion cells in the choroid of the chick eye. *Anat. Rec* 1978;191:311–320. [PubMed: 677486]
115. Guglielmone R, Cantino D. Autonomic innervation of the ocular choroid membrane in the chicken. *Cell Tissue Res* 1982;222:417–431. [PubMed: 7083310]
116. Mueller H. Ueber glatte Muskeln und Nervenflechte der chorioidea im menschlichen Auge. *Vehr physik-med Ges Wurzburg* 1859;10:179–192.
117. Ehrlich JR, Peterson J, Parlitsis G, et al. Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res.* 2011;92:189–194.
118. Hirooka K, Tenkumo K, Fujiwara A, et al. Evaluation of peripapillary choroidal thickness in patients with normal tension glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:29.
119. Ayyildiz O, Kucukcilioglu M, Ozge G, Koylu MT, Ozgonul C, Gokce G, Mumcuoglu T, Durukan AH, Mutlu FM. Comparison of peripapillary choroidal thickness measurements via spectral domain optical coherence tomography with and without enhanced depth imaging. *Postgrad Med.* 2016 May;128(4):439-43. doi: 10.1080/00325481.2016.1171119. Epub 2016 Apr 8
120. Park HY¹, Lee NY, Shin HY, Park CK. Analysis of macular and peripapillary choroidal thickness in glaucoma patients by enhanced depth imaging optical coherence tomography. . *J Glaucoma.* 2014 Apr-May;23(4):225-31. doi: 10.1097/IJG.0000000000000045.
121. Brown JS, Flitcroft DI, Ying GS, et al. In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:5–12.
122. Kim M, Kim SS, Kwon HJ, et al. Association between choroidal thickness and ocular perfusion pressure in young, healthy subjects: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53: 7710–7717.
123. Liu B , Wang Y , Li T , Lin Y , Ma W1, Chen X , Lyu C , Li Y , Lu L. Correlation of subfoveal choroidal thickness with axial length, refractive error, and age in adult highly myopic eyes. *BMC Ophthalmol.* 2018 May 29;18(1):127. doi: 10.1186/s12886-018-0791-5.
124. Eugenio A. Maul, MD1, David S. Friedman, MD, PhD1, Dolly S. Chang, MD1, Michael V. Boland, MD, PhD1, Pradeep Y. Ramulu, MD, PhD1, Henry D. Jampel,

MD, MHS1, and HarryA. Quigley, MD1 Choroidal Thickness Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography: Factors Affecting Thickness in Glaucoma Patients 1The Glaucoma Service and Dana Center for Preventive Ophthalmology, The Wilmer Eye Institute at Johns Hopkins University

125. Hosseini, Hamid, MD; Nilforushan, Naveed, MD; Moghimi, Sasan, MD; Bitrian, Elena, MD; Riddle, Jay, MD; Peripapillary and Macular Choroidal Thickness in Glaucoma vs..Journal of Ophthalmic & Vision Research; Mumbai Vol. 9, Iss. 2, (2014): 154-161.

126. Li L¹, Bian A, Zhou Q, Mao J Peripapillary choroidal thickness in both eyes of glaucoma patients with unilateral visual field loss. Am J Ophthalmol. 2013 Dec;156(6):1277-1284.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.07.011. Epub 2013 Sep 4

