



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NORMAL, OKÜLER HİPERTANSİYON VE
PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM
HASTALARINDA BRUCH MEMBRAN
AÇIKLIĞI-MİNİMUM RİM GENİŞLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa DAVAS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Nisan 2024
İSTANBUL**



T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NORMAL, OKÜLER HİPERTANSİYON VE
PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM
HASTALARINDA BRUCH MEMBRAN
AÇIKLIĞI-MİNİMUM RİM GENİŞLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Mustafa DAVAS

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Halit OĞUZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Nisan 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde asistan hekim olan Dr. Mustafa DAVAS'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “NORMAL, OKÜLER HİPERTANSİYON VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM HASTALARINDA BRUCH MEMBRAN AÇIKLIĞI MİNİMUM RİM GENİŞLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Halit OĞUZ

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“NORMAL, OKÜLER HİPERTANSİYON VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM HASTALARINDA BRUCH MEMBRAN AÇIKLIĞI MİNİMUM RİM GENİŞLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Mustafa DAVAS;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2024

Dr. Mustafa DAVAS

İmza:

BİLGİLENDİRME

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde bünyesinde hazırladığım bu uzmanlık tezinin kendi tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde;

- Bu tezin hazırlanması sürecinde elde edilen veriler ile herhangi bir yerde sunum veya yayın yapılmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Halit OĞUZ katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Mustafa DAVAS

TEŞEKKÜR

Hem akademik hayatım hem de kişisel gelişimim açısından tecrübelerinden yararlandığım, asistanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini aktaran, tezimin her aşamasında sabırla katkıda bulunan Ana Bilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım çok değerli hocam Prof. Dr. Halit OĞUZ'a,

Asistanlığım süresince eğitimime büyük katkı sağlayan sayın hocalarım Doç. Dr. Fehim ESEN ve Dr. Öğr. Üyesi Ebubekir DURMUŞ'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, güzel dostluklar kurduğum, uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve desteklerini benden esirgemeyen başta uzman hekimler ve kıymetli asistan arkadaşlarım olmak üzere kliniğimizde çalışan hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca her zaman desteğini hissettiğim, hayatımda olduğu için kendimi çok şanslı bulduğum canım eşim Hilal DAVAS'a ve ailemizin en minik üyesi canım kızım Almıla DAVAS'a teşekkür ederim.

Dr. Mustafa DAVAS

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ.....	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GLOKOM VE EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.2. GLOKOM VE GENETİK.....	4
2.3. GLOKOM PATOFİZYOLOJİSİ	4
2.3.1. Glukom İlerlemesinin Apoptozis Teorisi	5
2.3.2. Glukom İlerlemesinin Mekanik Teorisi	5
2.3.3. Glukom İlerlemesinin İskemik Teorisi.....	6
2.4. OPTİK SİNİR BAŞI ANATOMİSİ VE KAN DOLAŞIMI.....	6
2.4.1. Yüzeyel Sinir Lifi Tabakası.....	7
2.4.2. Prelaminer Bölge.....	8
2.4.3. Laminer Bölge.....	8
2.4.4. Retrolaminer Bölge	9
2.5. GLOKOMATÖZ OPTİK DİSK DEĞİŞİKLİKLERİ.....	9
2.5.1. Optik Disk Boyutu ve C/D Oranı.....	10
2.5.2. Nöroretinal Rim	10
2.5.3. Disk Hemorajisi	11
2.5.4. Retina Sinir Lifi Tabakası.....	12
2.5.5. Peripapiller Atrofi	13
2.6. GÖZ İÇİ BASINCI VE ÖLÇÜMÜ	13

2.7. GLOKOM SINIFLAMASI	14
2.7.1. Primer Açık Açılı Glokom.....	17
2.7.2. PAAG Risk Faktörleri	17
2.7.3. PAAG Klinik Özellikleri	18
2.7.4. Oküler Hipertansiyon	19
2.8. GLOKOMDA YAPISAL VE FONKSİYONEL TESTLER	21
2.8.1. Optik Koherens Tomografi.....	21
2.8.1.1. Peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlık analizi	24
2.8.1.2. Optik sinir başı analizi.....	26
2.8.1.3. Posterior pole asimetri analizi.....	27
2.8.2. Görme Alanı.....	28
2.8.2.1. Glokomatöz görme alanı defektleri.....	32
2.8.2.2. Glokomatöz görme alanı defektlerinin evrelendirmesi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

EK-2: Orijinallik Beyan Formu

KISALTMALAR

OSB	Optik sinir başı
RGH.....	Retinal ganglion hücresi
PAAG	Primer açık açılı glokom
GİB	Göz içi basıncı
OHT	Oküler hipertansiyon
OD	Optik disk
RNFL.....	Retinal sinir lifi tabakası
GMPE	Glokom modülü premium sürümü
APS.....	Anatomik pozisyonlama sistemi
BMA.....	Bruch membran açıklığı
İLM.....	İnternal limitan membran
BMA-MRG/BMO-MRW	Bruch membran açıklığı-Minimum rim genişliği
APS-RNFL.....	Anatomik pozisyonlama sistemi retinal sinir lifi tabakası
pRNFL	Peripapiller retina sinir lifi tabakası
PAKG	Primer açılı kapanması glokomu
MYOC	Myosilin
OPTN.....	Optineurin
TBK-1.....	TANK-bağlayıcı kinaz 1
OPB	Oküler perfüzyon basıncı
OSB	Optik sinir başı
SRA	Santral retinal arter
PSA.....	Posterior siliyer arter
LC.....	Lamina kribrosa
NRR.....	Nöroretinal rim
OHTS.....	Oküler hipertansiyon tedavi çalışması
EGPS	Avrupa glokom önleme çalışması
SKK	Santral korneal kalınlık
PSD.....	Patern standart deviasyon
MD	Mean deviasyon
OKT.....	Optik koherens tomografi

TD OKT.....	Time domain optik koherens tomografi
SD OKT.....	Spektral domain optik koherens tomografi
SS OKT.....	Swept source optik koherens tomografi
BMA.....	Bruch membran açıklığı
MRG.....	Minimum rim genişliği
GHT.....	Ganglion hücre tabakası
IPT.....	İç pleksiform tabaka
GHK.....	Ganglion hücre kompleksi
PPAA.....	Posterior pole asimetri analizi
GA.....	Görme alanı
SOP.....	Standart otomatik perimetri
HOP.....	Humphrey otomatik perimetri
VFI.....	Görme alanı indeksi
ROC.....	Alıcı çalışma karakteristiği
EMGT.....	Erken bulgu veren glokom çalışması

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1:	Grupların demografik özellikleri.	40
Tablo 3.2:	Grupların oküler özellikleri.	41
Tablo 3.3:	Gruplar arasında SKK, Aksiyel uzunluk (AU) ve BMA alanı karşılaştırılması.	41
Tablo 3.4:	Gruplar arasında PSD ve MD değerleri arasında karşılaştırma.	42
Tablo 3.5:	Grupların Global ve 6 Garway-Heath kadranında ortalama BMA-MRG, BMA alanı, S-RNFL ve APS-RNFL değerleri.	42
Tablo 3.6:	Gruplar arasında ortalama BMA-MRG karşılaştırması.	43
Tablo 3.7:	Gruplar arasında ortalama APS-RNFL karşılaştırması.	43
Tablo 3.8:	Glokom grubunda BMA alanı 1,95 den büyük olan ve küçük olan hastaların BMA-MRG ve APS-RNFL değerleri.	44
Tablo 3.9:	Glokom grubunda preperimetrik ve perimetrik glokomlu hastaların BMA-MRG ve APS-RNFL değerleri.	44
Tablo 3.10:	Kontrol ve Glokom grubu arasında BMA-MRG ve APS-RNFL'nin ROC eğrisi altında kalan alan değerleri (EAA: eğri altında kalan alan, GA: güven aralığı).	45
Tablo 3.11:	Kontrol ve OHT grubu arasında BMA-MRG ve APS-RNFL'nin ROC eğrisi altında kalan alan değerleri (EAA: eğri altında kalan alan, GA: güven aralığı).	48
Tablo 3.12:	Özgüllük değeri %90 ve 95'e sabitlendiğinde duyarlılık değerleri.	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	Yüzeyel sinir lifi tabakasının retinada organizasyonu.	8
Şekil 2.2:	LC'nin elektron mikroskop görüntüsünde superior ve inferiora daha geniş olan porlar.....	9
Şekil 2.3:	Optik sinir başı kan dolaşımı şematik gösterim.	9
Şekil 2.4:	Optik disk superiorunda disk hemorajisi.....	11
Şekil 2.5:	TD-OKT çalışma prensibi.	22
Şekil 2.6:	Spectralis SD OKT peripapiller RNFL kalınlık ölçümü çıktısı.	25
Şekil 2.7:	Spectralis OKT APS ile ölçülen peripapiller RNFL çıktısı.	27
Şekil 2.8:	Spectralis OKT posterior pole asimetri analizi.	28
Şekil 2.9:	Görme alanı bölümleri, santral 30 °bej, periferik 30-60 ° arası mavi, temporal kresent turuncu renkte	29
Şekil 2.10:	Humphrey otomatik perimetri GPA özet çıktısı.	36
Şekil 3.1:	Kontrol ve glokom grubu arasında ROC eğrileri, A: BMA-MRG, B: APS-RNFL.	46
Şekil 3.2:	Kontrol ve OHT grubu arasında ROC eğrileri, A: BMA-MRG, B: APS-RNFL.	47

ÖZET

NORMAL, OKÜLER HİPERTANSİYON VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM HASTALARINDA BRUCH MEMBRAN AÇIKLIĞI MİNİMUM RİM GENİŞLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmanın temel amacı erken evrede glokom tanısı olan hastalarda Bruch membran açıklığı-Minimum rim genişliği (BMA-MRG) ve Retinal sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlık değerlerinin tanısal performansını değerlendirmektir.

145 katılımcının (60 erken glokomlu, 44 OHT'li ve 41 sağlıklı kontrol) her birinden rastgele bir göz seçildi. Tüm katılımcılara görme keskinliği testi, refraksiyon değerlendirmesi, yarı kırık lamba muayenesi, göz içi basıncı ölçümü, dilate fundus muayenesi ve perimetri uygulandı. BMA-MRG ve Standart peripapiller RNFL ile Anatomik pozisyonlama sistemi retina sinir lifi tabakası (APS-RNFL) 3,5 mm dairesel çaptaki kalınlık değerleri, spektral alan optik koherens tomografi ile Glokom modülü premium sürümü (GMPE) kullanılarak elde edildi. Global ve sektörel kalınlık değerleri için Alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrileri altında kalan alan hesaplandı. Glokomun düşük prevalansı nedeniyle klinik uygulama için gerekli olan çok yüksek özgüllük seviyelerinde duyarlılık değerleri hesaplandı.

Glokom ve sağlıklı kontroller arasında ayırıcı tanıda global BMA-MRG ile APS-RNFL benzer ve iyi sonuçlar gösterdi (Eğri altında kalan alan (EAA), %95 Güven Aralığı (GA): 0,827, 0,739-0,895 ve 0,783, 0,690-0,859). Sektörler arasında APS-RNFL için en yüksek EAA İnferotemporal kadranda (0,810, 0,720-0,881) bulunurken BMA-MRG için Superotemporal kadranda (0,800, 0,709-0,873) bulundu ve aralarında anlamlı fark yoktu. BMA-MRG tüm sektörlerde iyi sonuç verirken, APS-RNFL Superonasal, Nasal ve İnferonasal sektörlerinde 0,7'nin altında EAA gösterdi. Oküler hipertansif hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada EAA'lar Global APS-RNFL ve BMA-MRG için daha düşüktü (0,504, 0,394-0,615 ve 0,625, 0,513-0,728). Özgüllük değeri % 90 ve %95

için global BMA-MRG deęerleri APS-RNFL ile karřılařtırılabilir ve dūřuk deęerler gōsterdi(51,6 ile 45,0'a karřı 48,3 ile 41,6). En iyi sonuç BMA-MRG Superotemporal sektōrde izlendi(sırasıyla %90 ve %95 ōzgūllūkte %55,0 ve %51,6 duyarlılık). Glokom grubunda Bruch membran açıklıęı (BMA) alanına gōre alt analizde BMA alanı >1,95 mm² olanlarda BMA-MRG Global ile Superonasal, Nasal ve İneronasal kadrarlarda anlamlı derecede daha dūřuk bulundu. Superotemporal, Temporal ve İnerotemporal kadrarlarda anlamlı fark yoktu. Glokom grubunda BMA alanına gōre alt analizde APS-RNFL deęerlerinde Global ve tūm sektōrlerde anlamlı farklılık izlenmedi.

BMA-MRG deęeri erken glokom tanısında yararlı ve APS-RNFL ile karřılařtırılabilir dūzeyde iyi performansa sahiptir. BMA-MRG glokom tanısında tūm sektōrlerde yararlı bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: Bruch membran açıklığı, minimum rim genişliği, retina sinir lifi tabakası, glokom

ABSTRACT

COMPARISON OF BRUCH MEMBRANE OPENING MINIMUM RIM WIDTH IN NORMAL, OCULAR HYPERTENSION AND PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA PATIENTS

The main objective of this study was to evaluate the diagnostic performance of Bruch's membrane opening-Minimum rim width (BMO-MRW) and Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness values in patients with early-stage glaucoma.

One eye was randomly selected from each of 145 participants (60 with early glaucoma, 44 with OHT and 41 healthy controls). All participants underwent visual acuity testing, refraction assessment, slit lamp examination, intraocular pressure measurement, dilated fundus examination and perimetry. BMO-MRW and Standard peripapillary RNFL and Anatomic positioning system retinal nerve fiber layer (APS-RNFL) thickness values at 3.5 mm circular diameter were obtained using Glaucoma module premium version (GMPE) with spectral domain optical coherence tomography. The area under receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated for global and sectoral thickness values. Sensitivity values were calculated at the very high specificity levels required for clinical practice due to the low prevalence of glaucoma.

Global BMO-MRW and APS-RNFL showed similar and good results in differential diagnosis between glaucoma and healthy controls (Area under the curve (AUC), 95% Confidence Interval (CI): 0.827, 0.739-0.895 and 0.783, 0.690-0.859). Among the sectors, the highest AUC for APS-RNFL was found in the Inferotemporal quadrant (0.810, 0.720-0.881), while for BMO-MRW it was found in the Superotemporal quadrant (0.800, 0.709-0.873), with no significant difference. While BMO-MRW gave good results in all sectors, APS-RNFL showed AUC below 0.7 in the Superonasal, Nasal and Inferonasal sectors. In discriminating ocular hypertensive patients from healthy

controls, AUCs were lower for Global APS-RNFL and BMO-MRW (0.504, 0.394-0.615 and 0.625, 0.513-0.728). The global BMO-MRW values for specificity values of 90% and 95% were comparable to APS-RNFL and showed lower values (51.6 and 45.0 vs. 48.3 and 41.6). The best result was observed in the BMO-MRW superotemporal sector (55.0% and 51.6% sensitivity with 90% and 95% specificity, respectively). In the glaucoma group, subanalysis by Bruch's membrane opening (BMO) area showed that BMO area $>1.95 \text{ mm}^2$ was significantly lower in the Superonasal, Nasal and Inferonasal quadrants with BMO-MRW Global. There was no significant difference in Superotemporal, Temporal and Inferotemporal quadrants. APS-RNFL values in the glaucoma group were not significantly different in Global and all sectors in subanalysis according to BMO area.

BMO-MRW is useful in the early diagnosis of glaucoma and has good performance comparable to APS-RNFL. BMO-MRW is a useful parameter in glaucoma diagnosis in all sectors.

Key Words: Bruch's membrane opening, minimum rim width, retinal nerve fiber layer, glaucoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, Optik sinir başı (OSB) ve Retina sinir lifi tabakasında (RNFL) morfolojik değişikliklere ve bu değişiklikler ile uyumlu görme alanı kusurlarına neden olabilen ilerleyici bir optik nöropatidir(1). Glokom, dünyada geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir(2). OSB’da gelişen yapısal değişikliklerin tanımlanması, glokomun erken teşhisi, tedavisi ve izlenmesinde özellikle önemlidir.

OSB’nin yapısal görünümündeki ve RNFL kalınlığındaki değişiklikler genellikle standart akromatik perimetri ve sarı üzerine mavi görme alanı kusurlarının gelişmesinden önce gelir(3,4). Birçok gözde RNFL veya OSB'deki değişiklikler glokomun tek belirtisidir(5). Görme alanını beyaz bir arka plana karşı beyaz bir uyararla test eden standart otomatik perimetri, Retinal ganglion hücrelerinin (RGH) yaklaşık %40'ı kaybolduğunda bir görme alanı kusurunu tespit eder. Glokomda görme kaybının geri döndürülemez doğası göz önüne alındığında, ganglion hücre kaybının erken aşamalarında hasarın tespit edilmesi gerekmektedir.

Primer açık açılı glokom (PAAG), glokomun en sık nedenidir. Yüksek Göz içi basıncı (GİB), primer açık açılı glokom gelişimi için önde gelen bir risk faktörüdür ve şu anda değiştirilebilen tek risk faktörüdür(6). GİB'i yüksek olan ve standart klinik testlerde PAAG belirtisi olmayan hastalara oküler hipertansiyon (OHT) denir. Yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü kişilerde OHT prevalansı %6 olarak bulunmuştur(7). OHT hastalarının PAAG’a dönüşme riski taşımaları nedeniyle takip edilmeleri gerekmektedir.

Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) Peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığının güvenilir ve kantitatif ölçülmesini sağlar. Ancak glokomda peripapiller RNFL kalınlığında gözle görülür bir incelmeden önce OSB’da morfolojik değişiklikler gelişebilir(8). SD-OKT yeni yazılımı Glaucoma Module Premium Edition (GMPE) Anatomik Pozisyonlama Sistemi(APS) sayesinde Bruch membran açıklığı ile fovea arasında doğrulama yaparak RNFL’nin daha doğru ölçülmesini sağlar. Ayrıca Bruch membran açıklığı (BMA) ile internal limitan membran(ILM) arasındaki mesafe ölçülerek

minimum rim genişliği belirlenebilir. Bu mesafe Bruch membran açıklığı-Minimum rim genişliği (BMA-MRG) olup RGH aksonlarının nöroretinal rim parametresidir.

Çalışmamızda primer açık açılı glokom tanılı hastalar, oküler hipertansiyon ile normal aralıkta göz içi basıncına sahip oftalmik olarak sağlıklı kontrollerde standart çekim peripapiller retina sinir lifi tabakası (S-RNFL) kalınlığı, yeni GMPE modülü kullanılarak anatomik pozisyonlama sistemi ile ölçülen peripapiller retina sinir lifi tabakası (APS-RNFL) ve Bruch membran açıklığı-Minimum rim genişliği (BMA-MRG) ölçümleri yapılmıştır. Global ve 6 Garway-Heath sektöründe ortalama S-RNFL, APS-RNFL ve BMA-MRG değerleri karşılaştırılmıştır.

Glokom grubu olarak görme alanında erken evre defekti olan ve henüz görme alanı defekti olmayan hastalar seçilmiştir. Çalışma amacımız; erken glokomatöz hasarın saptanmasında BMA-MRG ile RNFL'nin tanısal karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLOKOM VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Glokom, RGH apoptozisi ve RNFL kaybına karşılık gelen ilerleyici görme alanı kusurları ile karakterize edilen dejeneratif bir optik nöropatidir. Primer açık açılı glokom (PAAG), dünya çapında glokomun en yaygın şeklidir ve tüm glokom vakalarının neredeyse dörtte üçünden sorumludur(9). PAAG, anatomik olarak açık bir açıyla karakterize edilen bir hastalık şeklidir; anatomik değişikliklerin ön kamaradan hümeör aköz çıkışını engellediği Primer açı kapanması glokomunun (PAKG) aksine, PAAG'da aköz drenaja izin vermesi gereken bir anatomiye rağmen aköz hümeörün ön kamaradan dışarı drenajı engellenmektedir(10).

PAAG için risk faktörleri arasında ileri yaş, siyah ırk, Hispanik köken, ailede glokom öyküsü ve diyabet yer alır. PAKG için risk faktörleri arasında ileri yaş, Asya kökenli olma ve kadın cinsiyet yer alır. İlk başvuru sırasında hastalığın ilerlemiş olması ve tedaviye uyumsuzluk, glokomlu hastaları hastalığın körlüğe ilerleme riskiyle karşı karşıya bırakır. Glokomlu hastaların çoğu asemptomatiktir ve hastalığa sahip olduklarını bilmezler(11).

Dünya çapında glokomatöz optik nöropatiye sahip 60 milyondan fazla insan olduğu tahmin edilmektedir ve bunların 8,4 milyonu kördür. Nüfustaki yaşlı kişilerin sayısının ve oranının artmasıyla birlikte, 2040 yılında 111,8 milyon kişinin glokom hastası olacağı tahmin edilmektedir(12).

Avrupa'da 7,8 milyon kişi PAAG'dan etkilenmiştir ve toplam prevalans %2,51'dir(13). Glokom prevalansı yaşla birlikte artmasına rağmen, tespit edilemeyen glokomlu hastaların çoğu 60 yaşın altındadır ve bu da hastalığın daha erken teşhis edilmesi gerektiğini göstermektedir(14). Avrupada glokomu olan vakaların en az yarısına tanı konulmadığı birçok popülasyon temelli çalışmada bildirilmiştir.

2.2. GLOKOM VE GENETİK

Her ne kadar gelişimsel glokomların belirli türleri mendel bozuklukları olsa da, çoğu PAAG ve PAKG vakası genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklanmaktadır(15). Glokom her yaşta ortaya çıkabilir; ancak ailesel glokom ya da erken başlangıçlı glokom (40 yaş öncesi) monogenik olup otozomal dominant ya da otozomal resesif kalıtım paterni gösterir. Sporadik glokom ya da erişkin başlangıçlı glokom (40 yaş ve sonrası) ise multifaktöriyel olup karmaşık kalıtım paterni gösterir(16).

Genel olarak, erken başlangıçlı glokoma neden olan genlerdeki mutasyonlar büyük biyolojik etkilerle nadir görülürken, erişkin başlangıçlı glokomlara katkıda bulunan varyantlar daha küçük etkilerle daha yaygındır. Son çalışmalar, myosilin (MYOC), optineurin (OPTN) ve TANK-bağlayıcı kinaz 1 (TBK1) mutasyonlarının neden olduğu moleküler ve hücresel olaylara dayanarak erken başlangıçlı glokomlu bazı hastalar için olası terapötik hedefleri önermektedir. PAAG ile ilişkili 100'den fazla genetik duyarlılık lokusu tanımlanmış olup, poligenik risk skorunun ilerlemiş hastalık ve erken hastalık başlangıcı riskini öngördüğü gösterilmiştir(17).

2.3. GLOKOM PATOFİZYOLOJİSİ

Glokom çok faktörlü bir hastalık sürecidir ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Her ne kadar göz içi basıncının rolüne daha fazla odaklanılsada, anormal oküler kan akışı, lamina kribrosanın anormal yapısal duyarlılığı, düşük kafa içi basıncı, otoimmünite ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gibi diğer faktörler de söz konusu olabilir(18).

RGH, fotoreseptörlerden sinyalleri alan, bunları işleyen ve aksonlar halinde optik sinir yoluyla beyindeki daha ileri merkezlere ileten santral sinir sistemi nöronlarıdır. İnsan retinası yaklaşık 1,5 milyon RGH içerir ve normal fizyolojik yaşlanmaya bağlı olarak tahmini RGH kaybı oranı yılda %0,4'tür ve bu oran glokom hastalarında yılda %4'e çıkar(19,20).

Glokomdaki esas patoloji retinal gangliyon hücre hasarı veya kaybıdır. Yüksek göz içi basıncı ile düşük perfüzyon basıncı veya düşük beyin omurilik sıvısı(BOS) basıncı lamina kribrosa boyunca basınç farkını artırır ve papiller hipoperfüzyona neden olarak

lamina kribrozada yapısal değişikliklere, yeniden şekillenmeye ve optik sinir liflerinde aksonal taşınımın bozulmasına yol açar(21).

Artan GİB'nin lamina kribrosaya zarar vererek retina ganglion hücre aksonlarının normal yapısal ve metabolik desteğinin kaybına ve aksoplazmik taşınımın bozulmasına neden olduğu düşünülmektedir(22). Retinal ganglion hücrelerine azalan nörotrofik sinyalleme muhtemelen apoptozun başlatılmasıyla sonuçlanır. GİB'in düşürülmesi, glokomun ilerlemesini durdurmanın veya yavaşlatmanın kanıtlanmış tek yoludur.

Normal GİB'in üst sınırı sıklıkla 21 mm Hg olarak tanımlansa da, glokomlu hastaların büyük bir kısmında GİB bundan daha düşüktür ve GİB'i yüksek olan (oküler hipertansiyon olarak bilinen) hastaların hepsinde glokom gelişmez(23,24). Dolayısıyla GİB'in tüm fizyolojik aralıkta sürekli bir risk faktörü olarak dikkate alınması önemlidir. Optik sinirin zayıf perfüzyonu da hastalığın gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabilir(25).

Oküler perfüzyon basıncı (OPB) çeşitli yollarla tahmin edilir. Genel anlamda sistemik kan basıncı ile GİB arasındaki farktır. Nüfusa dayalı araştırmalarda, düşük OPB'nin, glokom ve glokomun ortaya çıkması açısından bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir(26). Diğer çalışmalar, düşük OPB'nin, hastalığın kötüleşmesi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Buna göre şiddetli glokomlu hastalarda sistemik hipertansiyonun aşırı agresif tedavisinden kaçınılmalıdır.

2.3.1. Glokom İlerlemesinin Apoptozis Teorisi

Glokomda RGH ölümünün ağırlıklı olarak apoptoz yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir, ancak diğer hücre ölümü biçimleri de meydana gelmektedir(27). Apoptoz, düzensiz ve kazara hücre ölümünü tanımlayan nekrozdan ziyade kontrollü hücre ölümü sürecini tanımlar. Apoptoz, kromatin yoğunlaşmasına, DNA fragmentasyonuna, oksidatif hasara ve otofajik dejenerasyona yol açan, genellikle intrinsik veya ekstrinsik kaspaz bağımlı yollardan ilerleyen, düzenlenmiş bir hücre ölümü sürecidir.

2.3.2. Glokom İlerlemesinin Mekanik Teorisi

İlk olarak 1858'de Heinrich Müller tarafından ileri sürülmüştür. Glokomun ilerlemesinin mekanik teorisi, yüksek GİB'in, esas olarak Elschnig halkası ve lamina kribroza bölgesinde sinir lifi demetinin sıkışmasına yol açarak anterograd ve retrograd

aksoplazmik taşınmanın eş zamanlı kesintisine yol açtığını ileri sürmektedir(28). Bunun daha sonra RGH dejenerasyonuna ve apoptoz indüksiyonuna yol açtığı düşünülen mekanizmalardan biri, Beyin kaynaklı nörotrofik faktör ve Nörotrofinler 4/5 gibi nörotrofik faktörlerin retrograd taşınmasının inhibisyonu yoluylaadır.

2.3.3. Glokom İlerlemesinin İskemik Teorisi

Oküler perfüzyon azalması, glokomun iskemik teorisinin ana bileşenidir; bu teori, hemodinamik değişikliklerin, artan GİB'ten bağımsız olarak veya bununla birlikte hareket ederek OSB bölgesinde hasara neden olabileceğini belirtir. Glokomun iskemik teorisinin ayrıca Normal tansiyonlu glokomun (NTG) patogeneğinde temel bir rol oynadığı ileri sürülmüştür; sistemik vasküler bozuklukları olan hastaların optik diskte glokomatöz çukurlaşma ve iki taraflı NTG geliştirme riski önemli ölçüde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir(29).

PAAG hastalarında Oküler kan akımı ve oküler perfüzyon basıncında anlamlı bir azalma rapor edilmiştir(30). Azalan oküler kan akışının, kronik oksidatif strese ve eksitotoksisteye yol açan tekrarlayan hafif iskemik hasarın indüklenmesi yoluyla veya alternatif olarak RGH'leri, glutamat, nitrik oksit ve fototoksistite gibi normalde iyi tolere edilen durumlara karşı duyarlı hale getirerek RGH kaybına yol açtığı ileri sürülmektedir(31,32).

Bu iskemik olaylar RGH'nin myelinsiz aksonal taşınmasında önemli olan mitokondriyel fonksiyonu etkiler. RGH aksonal taşıma düzensizliğinin nedeni olarak mitokondri fonksiyon bozukluğunun rolü, aynı zamanda mitokondriyal verimliliğin azalmasına bağlı olarak glokom riskinde yaşa bağlı artışa ve PAAG hastalarında mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili genetik mutasyonların görülme sıklığının artmasını açıklamaktadır(33,34).

2.4. OPTİK SİNİR BAŞI ANATOMİSİ VE KAN DOLAŞIMI

GLokom, optik sinir lifinin kaybına sekonder olarak optik sinir başının ilerleyici atrofi ile karakterizedir. Optik sinir başı, optik sinirin GİB yükselmesine doğrudan duyarlı olan distal kısmı olarak tanımlanır. Optik sinir, RGH'lerinin aksonlarından, glial dokudan, ekstrasellüler matriksten ve kan damarlarından oluşur. Optik sinir yaklaşık 1,2-1,5 milyon aksondan oluşur, ancak önemli bireysel farklılıklar vardır. RGH'lerin hücre

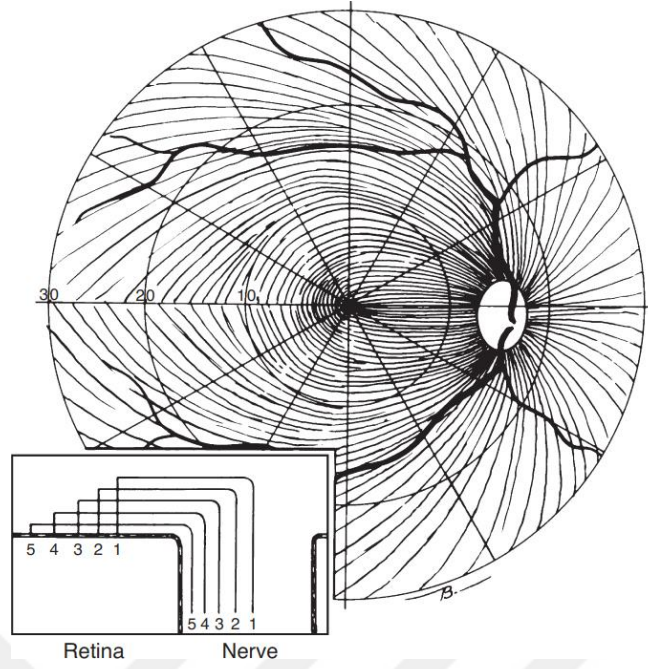
gövdeleri retinanın ganglion hücre katmanında bulunur ve aksonları lateral genikülat çekirdekte sinaps yapar. OSB’ında, RGH aksonları bükülerek lamina kribrosa denilen fenestre skleral açıklıklar yoluyla gözden dışarı çıkarlar. Lamina kribrosada (LC) bu aksonlar 1000 adet fasikül halinde geçiş yaparlar ve astrositler tarafından desteklenirler. Lamina kribrosa'nın arkasında miyelin kılıfıyla çevrelenen aksonlar optik sinir olarak devam eder.

Sinir başı dört topografik alana ayrılabilir.

2.4.1. Yüzeyel Sinir Lifi Tabakası

Miyelinsiz RGH aksonları sinir başında, üst retinadan gelen lifler üst kısımdan ve alt retinadan gelen lifler alt kısımdan girecek şekilde retinotopik organizasyonlarını korurlar. Bu lifler horizontal rafe ile birbirinden ayrılırlar. Temporal retinadan gelen lifler lateralde yer alır; nasal taraftakiler medialde bulunur. Sinirin yaklaşık üçte birini oluşturan maküler lifler, OSB'nın hemen temporalinde bulunur ve papillomaküler demeti oluşturur. Makulanın distalinden köken alan diğer tüm temporal lifler, maküler liflerin üstünde veya altında arkuat olarak yerleşmiştir. Optik diskin nazalinden çıkan lifler ışınsal uzanırlar. Retinanın daha periferinden çıkan aksonlar sinir lifi tabakasının daha inferiorunda seyrederek, optik sinir başına ulaştığı an ilk dönüşü yapıp optik sinirde daha periferden devam ederler. Santrale daha yakın lifler ise yüzeyel seyredip daha geç dönüş yaparak optik sinir santraline daha yakın devam ederler(şekil 2.1).

Yüzeyel sinir lifi tabakası oftalmik arterin intraorbital ilk dalı olan santral retina arter (SRA) tarafından beslenir. SRA, globun yaklaşık 10-15 mm arkasından optik sinire girer.



Şekil 2.1: Yüzeysel sinir lifi tabakasının retinada organizasyonu.

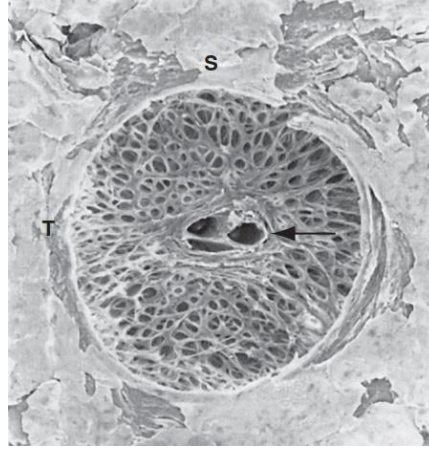
2.4.2. Prelaminer Bölge

Sinir aksonları astrositik glial hücreler tarafından desteklenir ve LC'den geçen fasiküküller halinde ayrılır. Astrositler optik siniri kuşatır ve sinir lifi gruplarını intraoküler ve intraorbital yolları boyunca çevreleyen sürekli dairesel tüpler oluşturularak sinir liflerini bağ dokusu elemanlarından ayırır. Sinir başının kenarında İnternal limitan membranı (ILM) oluşturan müller hücrelerinin yerini astrositler alır. Astrositler sinir başı hacminin %10'unu oluşturur ve sadece sinir başının yüzeyini kaplamakla kalmayıp aynı zamanda retinanın ILM'si ile süreklilik gösteren bir zar oluşturur.

Prelaminer bölge, esas olarak kısa posteriyör siliyer arterin doğrudan dalları ve Zinn Haller halkası tarafından beslenir.

2.4.3. Laminer Bölge

LC, sklera ile bütünleşmiş olan ve gözenekleri, optik sinir olarak çıkmadan önce retinal ganglion hücrelerinin miyelinsiz akson demetlerini ileten yaklaşık 10 bağ dokusu plakası içerir. Lamina cribrosa'nın üst ve alt kısımları, laminanın nazal ve temporal taraflarına göre daha büyük porlar ve sinir lifi demetlerinin geçişi için daha ince bağ dokusu desteği içerir. Bu kısımlar glokomatöz hasara daha dayanıksızdır. Lamina tip I ve tip III kollajenler, bol miktarda elastin, laminin ve fibronektin içerir. Astrositler akson demetlerini çevreler ve küçük kan damarları mevcuttur.



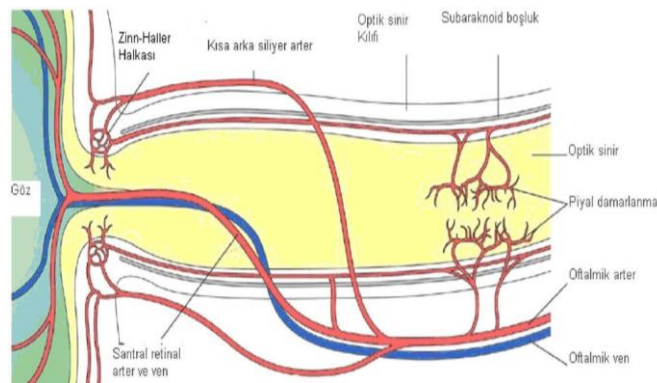
Şekil 2.2: LC'nin elektron mikroskop görüntüsünde superior ve inferiorda daha geniş olan porlar.

Laminer bölgeye kan akışı kısa posterior siliyer arterin(PSA) sentripedal dalları tarafından sağlanır. Sentripedal dallar ya doğrudan kısa PSA'lardan ya da Zinn-Haller halkasından kaynaklanır.

2.4.4. Retrolaminer Bölge

Sinir liflerinin miyelinizasyonu ve oligodendroglia ile çevredeki meningeal kılıfların varlığı sonucunda optik sinirin çapı lamina kribrosanın arkasında 3 mm'ye kadar artar.

Retrolaminer bölge pial arterlerin dalları ve kısa posteriyor siliyer arterin arterlerin dalları ile santral retinal arterin sentrifugal dalları ile beslenir.



Şekil 2.3: Optik sinir başı kan dolaşımı şematik gösterim.

2.5. GLOKOMATÖZ OPTİK DİSK DEĞİŞİKLİKLERİ

Glokom, OSB ve RNFL'nin intrapapiller ve parapapiller bölgelerinde morfolojik değişikliklere neden olur. Cup, optik diskin ortasındaki çukurluktur. Optik sinir başının

çukurlaşması, prelaminar doku kaybı ve lamina kribrosanın posterior deformasyonundan kaynaklanır. Glokomda, LC hasarı ve RGH aksonlarının kaybı nedeniyle çukurluğun ilerleyici genişlemesi meydana gelir.

Glokomda çukurluğun generalize ya da fokal genişlemesi, disk hemorajisi (OSB'nın bir disk çapı içerisinde), nöroretinal rim incilmesi (genellikle üst ve alt kadrantlarda), iki göz arasında cup/disk asimetrisi (0,2 den fazla), RNFL kaybı ve parapapiller atrofi izlenir.

2.5.1. Optik Disk Boyutu ve C/D Oranı

Normal bir optik disk dikey olarak ovaldir; yatay olarak ortalama 1,76 mm ve dikey olarak 1,92 mm'dir. Dikey çap 1,5 mm'nin altında ise küçük disk, 2 mm'nin üzerinde ise büyük disk söz konusudur. Optik disk boyutu ile glokom arasındaki ilişki net değildir. Optik sinir boyutu yaşamın erken döneminde değişir ve muhtemelen 10 yaşından sonra sabit kalır. Afrikalı bireylerin beyaz popülasyonla karşılaştırıldığında daha büyük disklerle sahip olduğu ve glokoma karşı daha fazla duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir.

Normal tansiyonlu glokom, optik sinir pitleri ve morning glory sendromu daha çok büyük optik sinir başlarıyla ilişkilidir. Optik disk drusen, psödopapilödem ve nonarteritik iskemik optik nöropati ise daha çok küçük optik disk boyutu ile ilişkilidir. Merkezi çukurluk ya da 'cup', sinir başının geometrik merkezinin biraz temporalinde yer alır ve aksonsuz bir bölgeyi temsil eder. Büyük diskte daha büyük cup oranı ve geniş bir nöroretinal rim beklenirken, küçük bir diskte genellikle cup yoktur. Glokomda cup kontürü solukluğundan daha önemlidir.

Muayenede vertikal cup/disk (c/d) oranına bakılır çünkü glokomda alt ve üst kadrantdaki lifler daha çok etkilenir. Normal kişilerde OSB'de c/d oranı, sadece %5 olguda 0,6'dan fazla olur. İki göz arasında c/d oranı simetriktir. Normal kişilerin sadece %1 den azında c/d oranı arasındaki asimetri 0,2 den fazla olur. Glokomu olmayan normal bireylerde ortalama vertikal c/d oranı 0,4'tür. Vertikal c/d oranı toplumun %2 sinde 0,7 ve üzerindedir.

2.5.2. Nöroretinal Rim

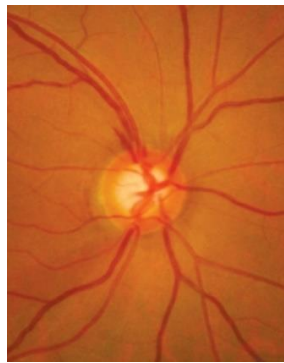
Nöroretinal rim (NRR) optik disk değerlendirmesinin en önemli parametresidir. Optik disk dikey olarak oval ve cup yatay olarak ovaldir, dolayısıyla rim, alt (I) kenarın en

geniş olduğu, bunu üst (S) sonra nasal (N) kenarın takip ettiği ve temporal (T) kenarın en ince olduğu karakteristik bir konfigürasyona sahiptir. Bu, diskte glokomatöz değişikliklerin belirlenmesine yardımcı olan 'ISNT kuralıdır'. Ortalama olarak alt kenar, üst kenardan %18 daha kalındır(35).

Glokomatöz optik nöropatinin temel özelliği, rim iç kenarından NRR'nin kaybıdır. Bu kayıp, glokomun evresine bağlı olarak bölgesel tercihle diskin tüm bölümlerinde meydana gelebilir. Kayıp sırası genellikle ilk olarak inferotemporal ve süperotemporal disk bölgelerinde olur. Bu nedenle erken tanı için bu alanların glokomatöz değişiklikler açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Orta evre hastalıkta diskin horizontal olarak temporal kısmı etkilenir ve ileri glokomda esas olarak nasal kısımlarda rim kalıntıları bulunur. Bu, hastalığın çeşitli evrelerinde görme alanlarında görülen değişiklikleri, örneğin görme alanının üst nazal kadranında erken perimetrik değişikliklerle hastalığın ileri evresine kadar korunan inferotemporal görme alanı adasını açıklamaktadır.

2.5.3. Disk Hemorajisi

Disk hemorajisi, disk kenarına dik olarak yerleşmiş radyal uzanımlı kıymık veya alev şeklinde bir kanamadır. Bunlar optik diskin prelaminar bölgesinde ve komşu yüzeysel retinal sinir lifinde bulunur. Optik disk sınırından bir disk çapında yer alır ve optik disk ödemi, papillit, diyabetik retinopati, santral veya dal retinal ven tıkanıklığı veya kanamayla ilişkili diğer herhangi bir retina hastalığının varlığı dışlanmalıdır.



Şekil 2.4: Optik disk superiorunda disk hemorajisi.

Optik disk kanamalarının kümülatif insidansı oküler hipertansiflerde yılda %0,5, PAAG geliştikten sonra ise yılda %2,5 olarak rapor edilmektedir(36). PAAG'da disk hemorajileri, erken glokomatöz rim kaybının olduğu temporal üst ve alt kutuplarda yoğunlaşma eğilimindedir.

Optik disk hemorajileri normal basınçlı glokomlu gözlerde (%5-9), PAAG'lı gözlerle (%4,3) ve sekonder açık açılı glokomlu gözlerle (%1,2) göre daha sık görülür. Disk hemorajileri geçicidir ve ortalama süresi $12,8 \pm 8,1$ haftadır(37).

Disk hemorajisi glokomda kötü prognostik bir işarettir ve sıklıkla ilerleyici glokomatöz hasarla ilişkili sinir lifi tabakası hasarlarından, optik disk değişikliklerinden veya görme alanı kusurlarından önce gelir. Oküler hipertansiyon tedavisi çalışması (OHTS) optik disk kanamalarının OHT'li hastalarda PAAG gelişimi için belirleyici bir faktör olduğunu göstermektedir.

2.5.4. Retina Sinir Lifi Tabakası

Optik disk etrafındaki retinal sinir lifi tabakasının en ince yeri papillomaküler bölgedir. Radyal ve arkuat lifler periferdedir ancak optik disk etrafındaki en kalın sinir lifi tabakaları radyal liflerin geçtiği bölgelerde olduğu için en hassas lifler arkuat lifler olacaktır. Papillomaküler lifler, optik disk komşuluğunda en ince bölgeyi oluşturmalarına rağmen retina santralinden geldikleri için optik sinire en geç dönüş yapan liflerdir. Böylelikle göz içi basıncından doğan strese daha az maruz kalırlar.

Normal gözlerde RNFL, temporal alt ve temporal üst sektörlerde en çok görünür ve nazal sektörlerde en az görünür(38). Bu, alt ve üst peripapiller bölgelerde temporal ve nazal bölgelere göre daha kalın olan RNFL'nin histolojisi ile ilişkilidir. Bu bölgelerde NRR daha geniştir ve lamina kribrosa gözenekleri ve retinal arteriyollerin çapı daha büyüktür.

RNFL'nin görünürlüğü yaşla birlikte azalır. RNFL dilate pupil varlığında nonkontakt lens yardımı ile kırmızıdan yoksun ışık ile izlenebilir. Lif demetlerinin normal düzeni retina reflesinde parlak çizgiler olarak izlenir. RNFL kaybı olan taraf liflerin net izlenememesi ve damarların lif azalması nedeniyle daha belirgin izlenmesiyle ayırt edilebilir.

Quigley ve arkadaşları, RNFL değişikliklerinin, optik disk değişikliklerinden daha önce görülen erken optik sinir hasarının hassas göstergeleri olduğunu tanımladı(39). RNFL defektleri NRR'nin ince, çentikli olduğu veya disk kanamasının olduğu bölgelerde görülür.

2.5.5. Peripapiller Atrofi

Optik disk başı çevresindeki periferik bölge alfa zon olarak adlandırılır ve düzensiz hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon ve üstteki korioretinal tabakanın incilmesi ile karakterize edilir. Beta zon, optik disk sınırına daha yakın bir yerde bulunur ve sklera ve büyük koroid damarların görünmesi nedeniyle daha belirgindir. Peripapiller bölgedeki değişiklikler edinilebilir ve ilerleyici glokomatöz optik atrofi ile birlikte ilerleyebilir. Ancak peripapiller atrofiyi ayırt etmenin glokomun tanınmasını arttırdığı veya ilerlemesinin habercisi olduğu kesin değildir.

2.6. GÖZ İÇİ BASINCI VE ÖLÇÜMÜ

Aköz hümör siliyer cisim tarafından üretilir ve gözün ön segmentindeki avasküler dokuların metabolik süreçlerini destekler. Aköz humor, arka kamaraya ve pupiller aralık yoluyla ön kamaraya geçer sonrasında trabeküler ağdan geçerek schlemm kanalına ve episkleral damarlara akar. Akış ve drenaj çeşitli şekillerde engellenebilir. Her normal göz dakikada yaklaşık 2 µl, ömrü boyunca ise yaklaşık 70 L aköz sıvı üretir. Normal göz içi basıncı 10-21 mm Hg'dir ancak hipotonide 0 mm Hg'ye kadar düşebilir ve bazı glokomlarda 70 mm Hg'yi aşabilir.

Artan göz içi basıncının optik sinir hasarına neden olma hızı, basınç ve glokomatöz hasarın erken mi yoksa ileri mi olduğu gibi birçok faktöre bağlıdır. Genel olarak, 20-30 mm Hg'lik basınçlar genellikle birkaç yıl içinde hasara neden olur, ancak 40-50 mm Hg'lik basınçlar hızlı görme kaybına neden olabilir ve ayrıca retinal vasküler oklüzyonu hızlandırabilir.

GİB, aköz hümör üretimi, aköz hümör çıkışı ve episkleral venöz basınç arasındaki denge ile belirlenir. Aköz hümör çıkışı, iki bağımsız yoldan (trabeküler ağ yolu ve uveoskleral çıkış yolu) gerçekleşir. Açık açılı glokomlu hastalarda trabeküler ağ örgüsünden sıvı çıkışına karşı artan direnç vardır. GİB aköz oluşumu ile aközün trabeküler ve uveoskleral yollardan çıkış kolaylığı arasındaki ilişkiye bağlıdır. 'Goldmann eşitliği' bu ilişkiyi açıklar.

$$\text{Goldman eşitliği} = \text{GİB(mmHg)} = (F-U/C) + P_v$$

$$F = \text{Aköz üretim miktarı (µL/dak.)}$$

U = Uveoskleral akış hızı ($\mu\text{L}/\text{dak.}$)

C = Dışa akım kolaylığı ($\mu\text{L}/\text{dak}/\text{mmHg}$)

P_v = Episkleral venöz basınç (mmHg)

Normal bireylerde ortalama GİB $14,7 \pm 2,8$ mmHg'dir ve kısa süreli GİB dalgalanmasının 4-6 mmHg civarında olduğu ölçülmektedir(40). Günlük GİB dalgalanmaları glokom hastalarında 4,8 ila 11 mmHg arasında değişirken, normal bireylerde sadece 3,17 ila 5 mmHg'dir. GİB gece boyunca önemli ölçüde daha yüksektir ve sabah 5 civarında zirveye ulaşır, ardından gün içinde düşüş göstererek akşam 21.30'da en düşük seviyeye ulaşır(41). Glokom hastalarında günlük ve gece GİB zirvelerinin daha sık olduğu bulunmuştur.

Klinik uygulamada kullanılan tonometreler GİB tahmini sağlar. Kullanılan alete bağlı olarak GİB, korneanın bir alanını düzleştirmek için gereken kuvvetin, korneanın girinti miktarının veya kornea üzerine hızla yansıtılan bir probun yavaşlamasının ölçülmesiyle belirlenir. Goldmann aplanasyon tonometresi, korneayı düzleştirmek için bir hava sütunu kullanan nonkontakt tonometreler, rebound tonometreleri (ICare) ve elde taşınan tonometreler (TonoPen) dahil olmak üzere birçok tonometre mevcuttur. Goldmann aplanasyon tonometrisi klinik pratikte ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.7. GLOKOM SINIFLAMASI

Glokom, ön kamara açısının anatomik durumunu tanımlamak için açık açılı glokom ve kapalı açılı glokom olarak sınıflandırılabilir. Bunların her biri ayrıca, glokomu açıklayacak klinik olarak tanımlanabilir diğer oküler veya sistemik bozuklukların sırasıyla yokluğunu veya varlığını gösterecek şekilde primer veya sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Ancak başlatıcı ilk olaya ya da trabeküler çıkış tıkanıklığı mekanizmasına göre sınıflandırmalar yapılabilir. Çıkış yolundaki tıkanıklık mekanizmasına dayalı sınıflandırma;

Açık Açılı Glokom Mekanizmaları

1. Pre-trabeküler (membran aşırı büyümesi)

- Fibrovasküler membran (neovasküler glokom)

- Genellikle Descemet benzeri membranlı endotel tabakası (iridokorneal endotel sendromu, posterior polimorf distrofi, penetran ve penetran olmayan travma)
- İnflamatuvar membran (Fuchs heterokromik iridosiklit)

2. Trabeküler

- İdiyopatik (kronik açık açılı glokom, juvenil açık açılı glokom)
- Trabeküler ağ örgüsünün "tıkanması"
 - Kırmızı kan hücreleri (hemorajik, hayalet hücre, orak kırmızı kan hücreleri)
 - Makrofajlar (hemolitik, fakolitik, melanomalitik)
 - Neoplastik hücreler (primer oküler tümörler, neoplastik tümörler, juvenil ksantogranüloma)
 - Pigment partikülleri (pigmenter, eksfoliasyon sendromu / glokom kapsülere, malign melanom)
 - Protein (üveit, lens kaynaklı glokom)
 - Viskoelastik ajanlar
 - Vitreus
- Trabeküler ağ yapısında değişiklikler
 - Steroid kaynaklı glokom
 - Ödem (üveit, sklerit, episklerit, alkali yanıkları)
 - Travma (açı resesyonu)
 - Göz içi yabancı cisimler (hemosiderin)

3. Post-trabeküler

- Schlemm kanalının tıkanması (örn. Kanalın kollabe olması)
- Artmış episkleral venöz basınç
- Karotikokavernöz fistül
- Kavernöz sinüs trombozu

- Retrobulber tümörler
- Tiroid oftalmopatisi
- Superior vena kava tıkanıklığı
- Sturge-Weber sendromu
- Ailesel episkleral venöz basınç artışı

Açı Kapanması Glokom Mekanizmaları

1. Ön (“çekme”)

- Membranların kontraktürü
 - Neovasküler glokom
 - İridokorneal endotel sendromu
 - Posterior polimorf distrofi
- Enflamatuar ürünlerin konsolidasyonu

2. Arka (“itme”)

- Pupil bloklu
 - Pupil blok glokomu
 - Lens kaynaklı mekanizmalar (fakomorfik lens, ektopia lentis)
 - Posterior sineşi (iris-vitreus bloğu, psödo-faki, üveit)
- Pupil bloğu olmadan
 - Siliyer blok (malign) glokomu
 - Lens kaynaklı mekanizmalar (fakomorfik lens, ektopia lentis)
 - Siliyer cismin öne rotasyonu (skleral çökertme veya panretinal fotokoagülasyon sonrası)
 - Göz içi tümörleri (retinoblastom, malign melanom)
 - İris ve siliyer cisim kistleri
 - Retrolentiküler doku kontraktürü (prematüre retinopatisi, persistan hiperplastik primer vitreus)

Açının Gelişimsel Anomalileri

1. Trabeküler ağ yapısının/Schlemm kanalının eksik gelişimi

- Konjenital (infantil) glokom
- Axenfeld-Rieger sendromu
- Peter anomalisi

2. İridokorneal yapışıklıklar

- Geniş şeritler (Axenfeld-Rieger sendromu)
- Açığı kapatan büzülen ince iplikçikler (aniridi)

2.7.1. Primer Açık Açılı Glokom

Primer açık açılı glokomun ana klinik özellikleri açık iridokorneal açı ile optik sinir başında çukurlaşma ve buna bağlı olarak görme alanı kaybıdır. Yüksek GİB klinik tanımın bir parçası değildir çünkü PAAG, GİB normal olduğunda da ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, yüksek göz içi basıncı önemli bir risk unsurudur ve glokomda etken bir faktör olarak kabul edilmektedir. Erken bulgu veren glokom çalışmasında (EMGT) PAAG'de göz içi basıncını düşürmenin progresyon riskini azalttığı bulunmuştur(42).

PAAG, glokomun en sık görülen şeklidir ancak 50 yaşın altındaki hastalarda nadirdir. Glokomlu birçok hasta, hastalık ilerlese bile asemptomatik kalır, çünkü ilerleyici görme alanı kaybı periferiktir ve tipik olarak asimetriktir, bu da diğer gözün üst üste binen, daha az etkilenen görme alanının telafi edilmesine olanak tanır. Sonuç olarak PAAG sıklıkla göz muayenesinde tesadüfen bulunur.

2.7.2. PAAG Risk Faktörleri

İleri yaş ve kadın cinsiyet PAAG için risk faktörüdür(43). GİB yüksekliği, hastalığın gelişimi ve ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür(44).

İnce santral kornea kalınlığı, korneal histerezis, disk hemorajisi gibi oküler risk faktörleri yüksek GİB'a sahip bireylerde PAAG riskini artırabilir(45,46). Miyopi, özellikle yüksek miyopi PAAG için önemli bir oküler risk faktörüdür(47). PAAG için sistemik risk faktörleri arasında kan basıncı ve tip 2 diyabet yer alır(48,49).

Hipertansiyon, %16 oranında artan PAAG riskiyle ilişkilidir. Son çalışmalar, gece hipotansiyonunun veya gece kan basıncındaki düşüşlerin, glokom hastalarında görme alanı bozukluklarının ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Düşük kan basıncı, oküler perfüzyon basıncını (yani, arteriyel kan basıncı eksi GİB ile hesaplanan, göze kanın girdiği basınç) azaltarak glokom gelişme riski oluşturur(50). Ailede doğrulanmış PAAG öyküsü güçlü bir risk faktörüdür ve kardeşler arasında riskte yaklaşık sekiz kat artış görülür.

Siyahilerde ve Hispaniklerde PAAG prevalansı daha yüksektir, başvuru anında daha şiddetli glokom vardır ve körlük riski daha yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde glokomun görülme sıklığı ve körlük riski daha yüksektir(51).

2.7.3. PAAG Klinik Özellikleri

PAAG, fundoskopik muayene ile incelenen karakteristik OSB ve RNFL değişiklikleri ve perimetri ile görme duyarlılığındaki ilerleyici azalma temel alınarak teşhis edilir. Ancak glokom tanısı için görme hassasiyetinde azalmanın saptanması şart değildir. Ayrıca GİB artışı PAAG için tanısal bir gereklilik değildir.

Yüksek GİB, glokom varlığı açısından çok tutarlı bir risk faktörü olmasına rağmen, toplum temelli bazı çalışmalarda, glokomlu bireylerin %30 ila %50'sinde göz içi basıncının 22 mm Hg'den düşük olduğu bulunmuştur(52).

Glokom genellikle yavaş ilerler ve bu nedenle hastalar genellikle hastalık şiddetli olana kadar belirtsiz kalır. Nüfusa dayalı araştırmalar, gelişmiş ülkelerde bile glokom hastalarının yaklaşık %50'sinin tanılarından habersiz olduğunu göstermektedir(53). Şiddetli, akut GİB artışı genellikle ağrı ve görme azalmasıyla sonuçlanır. Glokomda çok daha sık görülen orta dereceli GİB artışı genellikle hasta tarafından farkedilemez. Hastalar semptomatik olduğunda, glokomatöz görme kaybının tünel görme olarak tanımlanması yaygın olarak görülen bir durumdur(54). Çok ilerlemiş hastalık dışında, glokomatöz görme alanı kaybı alanları hastalar tarafından genellikle mutlak skotomlar olarak değil, bulanık alanlar olarak tanımlanır. Hasar şiddetli hale geldikçe hastalar görüşlerini yaygın olarak sisli veya karanlık olarak tanımlarlar. Daha sonraki aşamalarda glokom, ışık algısının tamamen kaybolmasına kadar ilerleyebilir.

Yarık lamba biyomikroskopisi, glokom tanısı için OSB ve RNFL'nin değerlendirilmesinde standart tekniktir. Glokom tanısı, OSB'nin çukurlaşmasının (deformasyon ve yeniden modellenme), RNFL'nin incelmesinin ve nöroretinal rimin

daralmasının (cup-disk oranının artması) saptanması ile konulur. Glokomda OSB ve RNFL değişiklikleri tipik olarak alt temporalde ve sonrasında üst temporal kadranda lokalize olur. Genel olarak PAAG iki taraflı bir hastalıktır, ancak hastalığın ilerlemesi sıklıkla asimetriktir ve bir göz diğerine göre daha olumsuz etkilenir. RNFL defektlerinin kenarına yakın küçük, tipik olarak alev şeklindeki kanamaların yanı sıra beta bölgesi parapapiller atrofi (yani, retina pigment epiteli ve koryokapillaris atrofisi) glokomla ilişkilidir ancak tanı koydurucu değildir. Glokomda optik disk kanamasının kesin mekanizması belirsiz kalmasına rağmen, RNFL defektlerinin sınırındaki kılcal ağda mekanik hasar, aksonal liflerin kaybına (doku çökmesi) bağlı olarak gelişebilir.

RGH kaybı, genellikle orta periferde başlayan ve yalnızca santral veya periferik bir görme adası kalana kadar santrale doğru ilerleyebilen, görme alanlarında ilerleyici bir bozulmaya neden olur. Glokom tanısını koymak için tek bir mükemmel referans standart bulunmadığından erken teşhis zor olabilir. OSB'nın muayenesi nöron kaybı belirtilerini ortaya çıkarabilse de, sağlıklı popülasyonda ki görünümünün geniş değişkenliği, hasarın erken tanımlanmasını zorlaştırmaktadır. Karakteristik görme alanı kusurlarının varlığı tanıyı doğrulayabilir, ancak standart görme alanı testiyle kusurlar tespit edilemeden retina ganglion hücrelerinin %30 ila %50 kadarı kaybolabilir(55).

2.7.4. Oküler Hipertansiyon

GİB'i yüksek olan ve standart klinik testlerde PAAG belirtisi olmayan hastalara OHT denir. ABD'de 40 yaşın üzerindeki nüfusun %4 ila %7'sinin OHT'ye sahip olduğu tahmin edilmektedir. OHT'si olan kişilerin çoğunda herhangi bir semptom görülmez. Oküler hipertansiyondan PAAG'a ilerlemeyi geciktirmek veya önlemek için tıbbi tedaviyle göz içi basıncını düşürmenin değeri, yakın zamanda tamamlanan iki büyük klinik çalışmanın konusu olmuştur: Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması (OHTS) ve Avrupa Glokom Önleme Çalışması(EGPS).

OHTS'de, glokom hasarı bulgusu olmayan, yaşları 40 ila 80 arasında, bir gözde GİB' i 24 mm Hg ile 32 mm Hg arasında, diğer gözünde 21 mm Hg ile 32 mm Hg arasında olan toplam 1636 katılımcı göz içi basıncında %20'lik bir azalma elde etmek için tıbbi tedaviye veya dikkatli gözleme randomize edildi. EGPS hastaları, spesifik bir GİB hedefi olmaksızın, topikal dorzolamid veya plasebo (dorzolamid taşıyıcısı) tedavisine randomize edildi. Oküler hipertansiyondan PAAG'a ilerleme hızını azaltmak için GİB düşürmenin faydası, OHTS'de ortaya konmuştur. OHTS, GİB'deki 1 mmHg'lik bir artışın, PAAG'ye

dönüşüm göreceli riskinde %10'luk bir artışla ilişkili olduğunu bildirdi. EGPS'de karşılaştırılabilir bir faydanın gösterilmemesi, daha yüksek GİB düzeylerine sahip tedavi edilen ve tedavi edilmeyen hastaların seçici olarak çalışmadan çıkarılması ve göz içi basıncının yeterli düzeyde düşürülmesinin sağlanamaması ile ilgilidir(56).

OHTS'de topikal oküler hipotansif tedavi, 5 yıllık kümülatif PAAG insidansını gözlem grubunda %9,5'ten ilaç grubunda %4,4'e düşürdü. İleri yaş, daha yüksek GİB, daha ince santral kornea kalınlığı (SKK), daha büyük vertikal cup-disk oranı ve daha yüksek görme alanı Patern standart deviasyon (PSD) değeri olan hastaların daha yüksek PAAG geliştirme riskine sahip olduğu bulunmuştur(57). SKK'nın OHTS'de PAAG gelişimi için güçlü bir belirleyici olduğu bulundu. PAAG göreceli riski, korneanın her 40 µ incelmesi için %81 arttı. Hem OHTS hem de EGPS, SKK 555 µm veya daha az olan gözlerde, SKK'sı 588 µm'nin üzerinde olan gözlerle kıyasla PAAG gelişme riskinin 3 kat daha fazla olduğunu buldu.

Demirel ve ark.'larının(58) OHT hastalarında kısa dalga boyu otomatik perimetri (short wavelength automated perimetry) ile yaptıkları çalışmada OHT hastalarında görme alanı defisiti insidansının yıllık %1,2 olduğunu bulmuşlardır. Oküler hipertansiyonu olan kişilerin yaklaşık %3'ünde retinal vasküler oklüzyon gelişebilir, bu da görme kaybına neden olabilir. Bu nedenle oküler hipertansiyonu olan ve 65 yaş üstü kişilerde basınçların 25 mmHg'nin altında tutulması sıklıkla önerilmektedir.

Erken tedavinin mutlak faydası, yüksek riskli OHT hastalarında en fazladır. Klinisyenler ve hastalar, risk düzeyine, hastanın yaşına, sağlık durumuna, yaşam beklentisine ve kişisel tercihe göre erken tedavinin potansiyel faydasına karar verebilirler. Düşük riskli OHT hastalarında erken tedavinin mutlak faydası çok azdır. OHT hastalarının çoğu bu gruba girer ve muhtemelen tedavisiz olarak daha az sıklıkla takip edilebilir. Bazı klinisyenler, erken glokomatöz hasar doğrulanana kadar OHT hastalarını tedavi etmemeyi tercih edebilir. Ancak bu yaklaşım, hastaların takip ziyaretleri ve uygun tanı testleri için zamanında gelmelerini gerektirir. Mevcut oküler hipotansif ilaçların çok çeşitli olduğu göz önüne alındığında, çoğu OHT hastasında klinisyenlerin ve hastaların bu kararı vermesi durumunda GİB'i azaltmak için güvenli, iyi tolere edilen seçenekler var gibi görünmektedir.

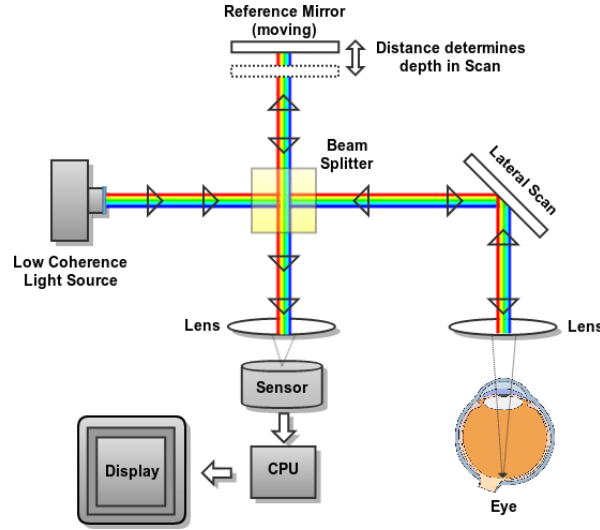
2.8. GLOKOMDA YAPISAL VE FONKSİYONEL TESTLER

Glokoma sahip ve glkom gelişme riski taşıyan hastaların değerdendirilmesi tipik olarak yapısal (Optik koherens tomografi (OKT)) ve fonksiyonel testler (Görme alanı (GA)) ile değerdendirilir. Daha sonra bu temel parametrelerden herhangi birindeki değışikliğı belirlemek için hastanın ömrü boyunca düzenli takip değerdendirmeleri gerçektleştirilir. Hastalığın tespiti önemli olmakla birlikte, tedavinin başlatılması ve arttırılması genellikle ilerlemenin belirlenmesine bağıdır. Bu nedenle glkomun ilerlemesinin erken tespiti, mevcut tedavinin etkili olup olmadığını veya ek müdahalelerin ne zaman gerekli olduğunu belirlemek açısından kritik öneme sahiptir.

2.8.1. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi, gözün in vivo yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülenmesini sağlayan, non invaziv bir optik görüntüleme teknolojisidir. OKT görüntüleme olarak B mod ultrasonografiye benzer ancak ses dalgaları yerine diod lazer ışığı kullanır.

Klinik olarak 2002’de kullanılmaya başlayan ilk OKT, düşük koherens interferometri kullanan Time Domain OKT (TD OKT)’dir. Çalışma şekli; cihazdan çıkan 840 nm dalga boyundaki süperluminesan diod lazer ışığı, ikiye ayrılarak göze ve referans aynaya yönlendirilir. Örnek koldan yansıyan ışık ile referans koldan gelen referans ışığın kombinasyonu, her iki koldan gelen ışığın tutarlılık aralığı içerisinde benzer optik mesafeyi kat ettiğı göz önüne alındığında, bir girişim desenine yol açar. Gözden ve aynadan yansıyan ışık demetlerinin interferansları (ışık dalgalarının birbirine göre durumu) Michelson interferometresi ile analiz edilir. Tarama süresi referans aynanın hareketine bağılı olduğu için “Time Domain” olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra geliştirilen OKT sistemlerine göre tarama hızı yavaş ve görüntü çözünürlüğü düşüktür. TD OKT’lerde disk sınırı retina pigment epiteline göre çizilmektedir.



Şekil 2.5: TD-OKT çalışma prensibi.

2006 yılında, "SD OKT" veya "Fourier domain" OKT olarak bilinen yeni nesil OKT teknolojisi gelişti. SD OKT'de ışık yansımaları, sabit bir referans koluna sahip bir interferometre kullanılarak girişim sinyalinin dalga boyunun bir fonksiyonu olarak ölçülmesiyle tespit edilir. SD OKT, önceki model olan TD OKT'ye göre 110 kata kadar daha hızlı tarama yapma kapasitesine sahiptir. Hızlı tarama, göz hareketlerinden kaynaklanan artefaktları azaltır ve daha yüksek rezolüsyon sağlar. SD OKT bruch membran sonlanmasını disk sınırı olarak kabul etmektedir.

Tarama hızı yaklaşık saniyede 100-400 A tarama ve aksiyel çözünürlüğü 10 μm olan TD OKT sistemleriyle karşılaştırıldığında, SD OKT sistemleri yaklaşık saniyede 27.000-100.000 A tarama hızları ve 3-5 μm 'ye yaklaşan yüksek aksiyel çözünürlük elde etme kapasitesine sahiptir. Yüksek aksiyel çözünürlük, bu tekniğin, klinik glokomda RNFL değişikliklerini uzunlamasına izleme yeteneği de dâhil olmak üzere, retina yapılarının kalınlığını tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirmesini sağlar. SD OKT cihazlarında hareket artefaktlarını azaltmak ve alınan görüntüleri iyileştirmek için göz hareketi izleme sistemi kullanılmaktadır.

Daha yeni nesil bir OKT olan Swept Source OKT (SS OKT), yakın zamanda ticari olarak piyasaya sürüldü. Swept-source OKT, SD OKT'ye (840 nm) kıyasla daha uzun bir dalga boyu (genellikle 1050 nm) kullanır. SS OKT, RNFL ve maküla kalınlığını değerlendirebilmesi yanında hastalarda koroid ve lamina kribrosa gibi daha derin oküler yapıları daha net görüntüleyebilir. Modern spektral domain ve swept source OKT cihazları

farklı zamanlarda çekilen görüntüleri birbiri üstüne oturtarak aynı noktadaki değişimi değerlendirmek konusunda çok başarılıdır.

Glokomun değerlendirilmesi büyük ölçüde hastanın görüşünün fonksiyonel değerlendirmesine ve retina ile optik sinirin yapısal değerlendirmesine bağlıdır. Dolayısıyla OKT, retinal altyapının görselleştirilebilmesi nedeniyle glokom için büyük bir ilerlemeydi. Retinal katmanların otomatik segmentasyonu, makula, peripapiller alan ve OSB dâhil olmak üzere retina doku katmanlarının objektif olarak ölçülmesine olanak sağlar. Klinisyenler, bu ölçümleri yerleşik normatif veri tabanlarıyla karşılaştırarak yapıların sınırdaki mı yoksa normal sınırların dışında mı olduğunu belirleyebilir ve hastalığın tespitini ve ilerlemesini iyileştirebilir. RNFL incelmesi genellikle glokomun ilk belirtilerinden biridir ve sıklıkla görme alanındaki değişikliklerden önce tespit edilebilir(59). Dolayısıyla o zamandan beri glokomu tespit etmek ve izlemek için en yaygın klinik yaklaşım haline gelmiştir(60).

Glokom, peripapiller RNFL'yi etkilemenin yanı sıra, tercihen makulanın en içteki üç retinal katmanını da etkiler; bunlar arasında RNFL (ganglion hücre aksonları, nöroglia ve astrositler içerir), ganglion hücre katmanı (RGH nükleuslarını içerir) ve iç pleksiform katman bulunur. Üç tabaka toplu olarak ganglion hücre kompleksi (GHK) olarak adlandırılır. Tüm RGH'lerin yarısından fazlası makulada bulunur(61).

RGH somalarının aksonlarının 15-20 katı büyüklüğünde olduğu ve makulada yüksek yoğunlukta olduğu göz önüne alındığında, anormalliklerin makulada RNFL'ye göre daha kolay tespit edilebileceği ve dolayısıyla glokom tanısında faydalı olabileceği düşünülebilir. Her ne kadar durum böyle olmasa da glokomun maküler RGH kaybına neden olduğu gösterilmiş ve çalışmalar glokomlu gözlerle sağlıklı gözlerde makula kalınlıkları karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar göstermiştir(62).

OKT ile OSB ve maküler ölçümlerin tekrarlanabilirliği iyidir(63). OSB parametrelerinin performansları çeşitli çalışmalarda farklı olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalar RNFL kalınlığının diğer OSB parametreleriyle karşılaştırıldığında özellikle preperimetrik glokomun tespitinde üstün performans gösterdiğini ortaya koyarken, diğer çalışmalar ise daha karşılaştırılabilir bir performans ortaya koymuştur(64,65).

Çalışmamızda kullanılan Spectralis SD OKT, peripapiller retinal sinir lifi tabakası (RNFL), Bruch membran açıklığı (BMA) ve minimum rim genişliği (MRG) gibi OSB

parametrelerini değerlendirmek için yaygın olarak uygulanan bir tekniktir. Ayrıca, sağlıklı beyaz ırktan alınan peripapiller RNFL kalınlıklarına ilişkin normatif bir veri tabanı sağlayarak kantitatif analiz yapma ve sonuçları karşılaştırma olanağı sağlar. Tüm parametrelerin sayısal değerleri beyaz, yeşil, sarı veya kırmızı olarak belirlenmiş olup, normal veri tabanına göre alt %1'i kırmızı, onun üzerindeki alt %5'i sarı, üst %5'i beyaz, kalan %90'ı yeşil renk ile gösterilmektedir. Fovea-disk hizalama teknolojisi aynı zamanda OSB ölçümlerinin doğruluğunu da geliştirebilir(66).

Spectralis OKT taramalarının görüntü kalitesi, sinyal gücü terimi olan “Q skoru” ile ifade edilmektedir. Heidelberg Engineering tarafından sağlanan üretici sinyal indeksi eşiği 15 Q puanıdır.

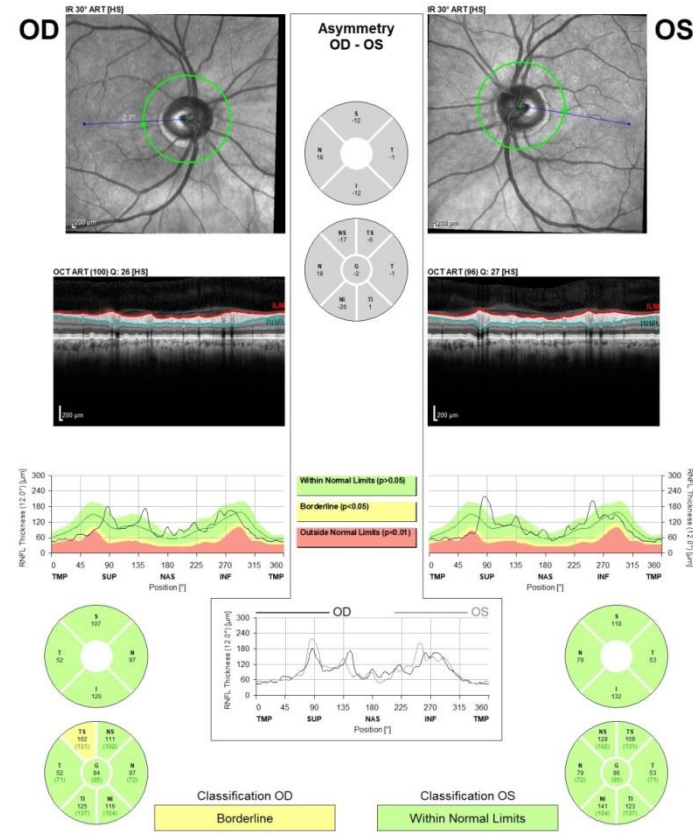
Glokomda Spectralis SD-OKT ile 3 yapısal bölge değerlendirilmektedir;

- a. Peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlık analizi
- b. Optik sinir başı analizi
- c. Posterior pole asimetri analizi (makula)

2.8.1.1. Peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlık analizi

Peripapiller RNFL, optik siniri içeren patolojik süreçlerde aksonal bütünlüğü ölçmek için kullanılabilen bir ölçüdür. Spectralis SD OKT peripapiller sinir lifi tabakası kalınlık ölçümünü optik sinir merkezine yerleştirilmiş 3.46 mm dairesel tek bir taramadaki TSNIT (temporal, superior, nasal, inferior, temporal) konfigürasyonda grafikleştirerek ölçer. Bu ölçümler sonrasında cihazın özelliklerine göre 250 ile 360 noktadan alınmış sayısal değerler elde edilir ve bu değerlerin genel ortalaması, kadransal ortalaması, saat kadranı ortalamaları hesaplanarak RNFL analizleri yapılır. En sık kullanılan yöntem olmasına rağmen, RNFL değişiklikleri bu halkanın içinde ya da dışında olduğunda atlanabilmektedir.

Patient: --- DOB: 01/Oca/1958 Sex: M
Patient ID: --- Exam.: ---
Diagnosis: --- Comment: ---



Şekil 2.6: Spectralis SD OKT peripapiller RNFL kalınlık ölçümü çıktısı.

Normal global ortalama peripapiller RNFL kalınlığı yaklaşık 105 μm olup, yaşlanmaya bağlı tahmini fizyolojik kayıp 18 yaşından itibaren yılda yaklaşık %0,017'dir; bu, 60 yıllık bir süre boyunca 10 ila 20 μm 'lik bir kayba karşılık gelir(67). Başka bir çalışmada yaşlanmaya bağlı fizyolojik ortalama RNLF kaybı yıllık 0,16 μm olarak bulunmuştur(68).

Glokomda anlamlı RNFL progresyonu cihazın test-retest tekrarlanabilirliğinin üzerinde değişiklikler saptanması ile belirlenir. Heidelberg Spectralis OKT için bu değer 4,95 μm olarak belirlenmiştir(69).

Erken ila orta dereceli glokomda, SD OKT ile ölçülen RNFL kalınlığındaki ilerleyici incelme, hastalığın ilerlemesini değerlendirmede çok yararlı bir araçtır. Ancak ileri aşamalarda SD OKT, RNFL kalınlığının "taban etkisi" nedeniyle klinik olarak daha az kullanışlıdır. İlerlemiş kayıpla birlikte RNFL kalınlığı düzleşir, kan damarları da dahil olmak üzere rezidü glial veya sinirsel olmayan dokuların varlığı nedeniyle nadiren 50

μm 'nin altına düşer ve neredeyse hiçbir zaman $40\ \mu\text{m}$ 'nin altına düşmez(70). Hastalığın bu seviyesinde, seri görme alanları ilerlemeyi değerlendirmede daha faydalıdır.

2.8.1.2. Optik sinir başı analizi

OSB analizi konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi (Heidelberg Retina Tomografi - HRT), tarayıcı lazer polarimetresi (GDx Nerve Fiber Analizörü - Carl Zeiss Meditec) ve Optik Koherens Tomografi gibi çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir.

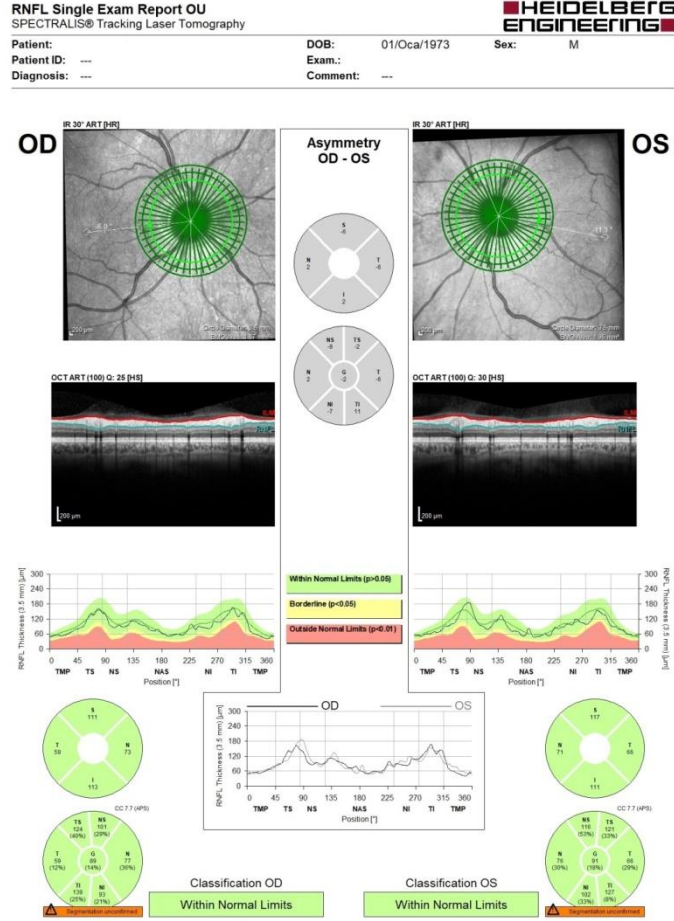
OSB analizinde cup/disk oranı, nöroretinal rim alanı, nöroretinal rim hacmi ve diğer OSB parametreleri genellikle ölçülür. Fundus görüntülemeye gözlenen optik disk sınırı Elschnig sınır dokusunun iç kenarı olarak izlenmektedir. Elshing sınır dokusu optik sinir başında sklera ile bruch membranını birleştirerek koroid ile retinal ganglion hücrelerini ayırır. OSB analizi için OKT cihazları OSB sınırlarını BMA'yı belirleyerek çizerler. Klinik olarak belirlenen disk kenarı aslında nöroretinal rimin gerçek anatomik sınırı değildir. Anatomik disk sınırı, aynı zamanda Bruch membranının konumu olarak da kabul edilen RPE/koryokapillaris tabakasının sonlanma noktaları ile tanımlanabilir. FoDi açısına göre değerlendirilen Nöroretinal rim (NRR) anatomik ve geometrik olarak daha güvenilirdir.

SD OKT teknolojisi ile Bruch Membran değerlendirilebilmektedir. Spectralis OKT GMPE yazılımı ile; OSB'yi Bruch membran açıklığını sınır olarak kullanarak analiz eden objektif bir metoddur. OSB analizi 24 radyal tarama ile yapılır. Her radyal taramada BMA ve ILM otomatik algılanır.

ILM ile BMA arasındaki minimum mesafe (Bruch membran açıklığı-minimum rim genişliği (BMA-MRG)), gerçek anatomik disk kenarını ve nöroretinal rimin geometrik olarak doğru ölçümünü sağlamak üzere tanımlanır. Bu yeni OSB parametresi, glokomun hem tespiti hem de yönetimi için objektif, hassas ve spesifik bir teşhis aracıdır ve aynı zamanda glokomu diğer optik nöropatilerden ayırmaya da yardımcı olur.

Anatomik Pozisyonlanma Sistemi (APS), fovea ve Bruch Membran açıklığının merkezini bulan bir sistemdir. Spectralis OKT fovea ile BMA merkezini belirleyerek TSNIT grafiğini anatomik olarak doğru oluşturmak için fovea-disk hizalamasını kullanır. APS ile alınan OKT kesitlerinde fovea ve BMA'ya dayalı gözün ekseni hesaplanır ve bu foDi açısı olarak adlandırılır. Fovea ve OSB pozisyonları siklotorsiyon nedeni ile aynı bireyde değişse de RNFL'nin anatomik yeri FoDi açısına göre sabit kalır. Her hastada

OSB'nın foveaya göre konumu nöroretinal rim ve peripapiller RNFL kalınlıklarını ölçerken dikkate alınmalıdır.



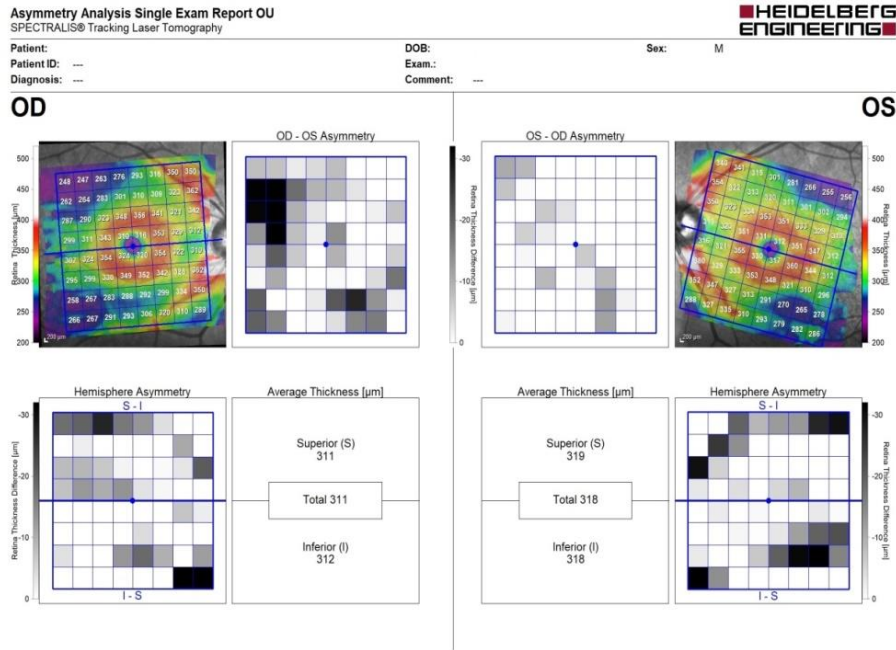
Şekil 2.7: Spectralis OKT APS ile ölçülen peripapiller RNFL çıktısı.

2.8.1.3. Posterior pole asimetri analizi

OKT ile RNFL'nin ölçümü en sık kullanılan OKT parametresini temsil eder çünkü glomda RGH'lerin yapısal kaybının değerlendirilmesinde yararlı bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Ancak bu yöntem, glomdan etkilenen ve sırasıyla ganglion hücre tabakasında (GHT) ve iç pleksiform tabakada (IPT) bulunan hücre gövdelerini ve dendritleri dikkate almadan RGH'lerin yalnızca aksonal kısmını analiz eder(71). Geleneksel peripapiller RNFL'ye ek olarak, glomlu gözlerde maküla kalınlığı da etkilenebilir; bu hücrelerin maküler bölge içindeki belirgin dağılımı göz önüne alındığında, maküla kalınlık ölçümünün RGH hasarının tahmini bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir(72). Ancak, toplam maküla kalınlığı ile RGH'lerin dolaylı tahmini, toplam retina kalınlığının yaklaşık %65 ila %70' ini oluşturan ve yüksek değişkenliğe ve daha az ayırt edici güce katkıda bulunan dış retina katmanlarının etkisi nedeniyle hatalıydı.

Yeni nesil OKT'ler ile ölçülen maküler Ganglion hücre kompleksi (GHK) analizi, glokomatöz hasara potansiyel olarak dâhil olan en içteki üç retinal katmanın tümünü içerir (RNFL, GHT ve IPT); ek olarak, GHK kalınlığının segmentasyonu iç limitan membran ile IPT dış sınırından izlenir. Glokomlu gözlerin tespitinde GHK kalınlığının maküler kalınlıktan üstün olduğu doğrulandı(73).

Spectralis OKT maküler ganglion hücre değerlendirmesi için Posterior pole asimetri analizi (PPAA) olarak isimlendirilen ölçümü yapar. Spectralis OKT perifoveal hacimsel maküla taramalarının otomatik segmentasyonunu gerçekleştirme olanağı sunar (genellikle 30 mikron aralıklarla 49 B taraması, 1024 A taraması). Bu analiz ile makülada üst ve alt yarının maküla kalınlık değerleri arasında asimetri araştırılır.



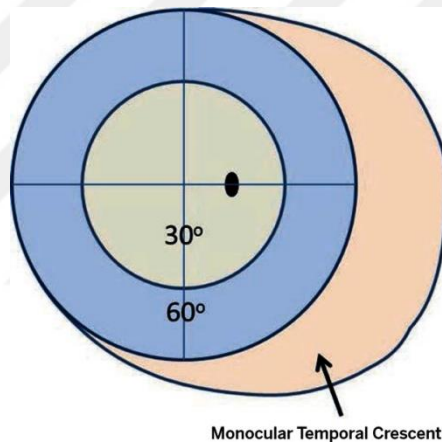
Şekil 2.8: Spectralis OKT posterior pole asimetri analizi.

2.8.2. Görme Alanı

Görme alanı (GA) testi glokom değerlendirmesinin kritik bir bileşenidir. Statik perimetri, uyarının boyu ve yeri sabit tutulurken şiddetinin değiştirildiği görme alanı testidir. Kinetik perimetri, uyarının boyu ve şiddeti sabit tutulurken uyarının görülmediği bir noktadan görüldüğü bir noktaya doğru ilerletildiği görme alanı testidir. Görme alanında eşit duyarlılık gösteren noktaları birleştiren çizgilere izopter denilmektedir. İzopterlerin birleştirilmesi ile GA duyarlılık haritası çizilebilir. Traquair tarafından görme alanı izopter haritası karanlıklar denizinde görme tepesi adacığına benzetilmiştir(74). Görme alanı

adacığının en tepe noktası retinal duyarlılığın en yüksek olduğu foveaya denk gelir ve adacığın periferine doğru giderek azalan retinal duyarlılık eğimine sahip bir tepe görünümündedir.

Gözün sabit bir noktaya fikse olduğunda çevrede algılayabildiği alanın tümüne görme alanı denir. Genişliği derece ($^{\circ}$), derinliği Desibel (dB) olarak ifade edilir. GA testinde retinal noktalar ayna görüntüsü şeklindedir yani retinanın temporalı GA'nın nazalini, retinanın superioru GA'nın inferiorunu oluşturur. Sağlıklı bir kişide görme alanı genişliği superiorda 100° , nasalde 60° , inferiorda 70° ve temporalde ise 100° dir. Santral 30 derecelik alan ganglion hücrelerinin %66'sını, görme korteksinin %83'nü temsil eder. Bu nedenle, santral alanı değerlendirmek görme yollarındaki neredeyse her türlü patolojiyi ortaya çıkarabilir(75)



Şekil 2.9: Görme alanı bölümleri, santral 30 °bej, periferik 30-60 ° arası mavi, temporal kresent turuncu renkte.

GA defektlerinin tanımlanmasında bazı terimler kullanılmaktadır. Depresyon, retinal duyarlılığın azalmasıdır. Skotom, GA içinde çevresinden daha düşük retinal duyarlılığa sahip retinal depresyon alanıdır. GA defektleri lokalize veya genel depresyon şeklinde olabilir. Generalize depresyon, görme alanının tümünü etkileyen retinal duyarlılık azalmasıdır. Katarakt gibi ortam opasiteleri, pupil çapının küçük olması, refraksiyon kusurları ve glokom sebep olabilir. Lokalize defekt, görme alanı içinde belirli bir bölgede meydana gelen fokal retinal duyarlılık azalmasıdır. Lokalize defekt noktaları normalden daha düşük şiddette uyararla uyarıldığında yanıt alınabilirse relatif skotom, en yüksek şiddette uyararla bile yanıt alınmazsa absöü skotom olarak nitelendirilir. Glokomda izlenen karakteristik alan defekti şeklindedir. Fiksasyon noktası, GA içinde fovea santraline denk gelen kısımdır. Bjerrium alanı, fiksasyon noktasının nazalinden başlayıp kör noktada

sonlanan, fiksasyonun üst ve altında ark şeklinde ilerleyen ve horizontal raphede sonlanan görme alanıdır. Bu bölge retinadaki arkuat sinir liflerinin dağılımına uyar ve glokom hasarına en hassas bölümdür. Retina sinir lifleri foveanın yaklaşık 10-15 derece nazalinde bir araya gelirler. Bu bölge fizyolojik kör nokta olup, fotoreseptör içermediğinden GA'nı sınırları içerisinde derin depresyon oluşturur. Kör nokta fiksasyon noktasının daima temporalinde yer alır(76).

Beyaz üzerine beyaz standart otomatik perimetri (SOP), klinik ve araştırma ortamlarında, görme alanı boyunca artan ışık uyarılarını kullanarak kontrast duyarlılığının değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır(77). SOP hareketsiz, renksiz, sabit boyuttaki bir ışık uyarısının sabit aydınlatmalı renksiz zemin üzerinde 0,2 sn boyunca gösterilmesi ile uygulanır. Testte belirli retina noktalarında kontrast farkı anlaşılana kadar parlaklığın değiştirilerek kişinin her bir noktadaki uyarımı algılama duyarlılığı ölçülür. Testte retinal duyarlılık desibel (dB) olarak ölçülür. Görülebilen ışık şiddeti azaldıkça desibel değeri artar(78). Erken glokomatöz değişiklikler bu test ile her zaman belirti vermeyebilir(79).

Kliniğimizde bulunan Humphrey otomatik perimetri (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec Dublin, CA) (HOP), parlaklığı 0,08 ile 10.000 apostilbs (asb) arasında değişebilen uyarılar üretir. Uyarı yoğunluğu değiştirilerek retinal duyarlılık bulunur. Ölçülen her noktadaki eşik hassasiyeti sayısal biçimde dB cinsinden temsil edilir ve gri tonlamalı biçimde grafiksel olarak gösterilir. Humphrey çıktısında görüntülenen sayısal veriler, test edilen retina noktalarının dB cinsinden eşik değerlerini temsil eder. GA çıktısında 0 dB veya <0 dB hiçbir hassasiyetin ölçülmediği anlamına gelir ve ileri glokomda görüldüğü gibi hastanın perimetrenin üretebileceği maksimum uyarı parlaklığını (10.000 asb) algılayamadığını belirtir(80).

HOP'de 24-2 ve 30-2 SITA-Standart test algoritmaları güvenilir olmaları ve Full Threshold testine göre test sürelerinin kısa olması nedeniyle günümüzde altın standart olarak kullanılmaktadır. SITA (Swedish interactive thresholding algorithm) Testi, görme alanının tarafında bir nokta olmak üzere 4 ana noktada eşik değerinin ölçülmesiyle başlar. Eşik değeri 4 dB arttırılıp 2 dB azaltılma yapılarak yani merdiven yöntemi ile belirlenir. 4 ana noktada belirlenen eşik değerleri daha sonra bitişik noktalardaki eşik değerlerini bulmak için kullanılır. Testte, test edilmemiş retinal noktalardaki eşik değerini hesaplamak için komşu noktalardaki ışık yoğunlukları kullanılır. Aynı zamanda test, veri tabanında

kayıtlı olan normal görme alanı verilerini hastanın verdiği cevaplar doğrultusunda eşik değeri tahmininde kullanır. Bunlar sayesinde veri kalitesinde azalma olmadan test süresinde %50 azalma sağlamaktadır(81).

Glokomda sık kullanılan testlerden 30-2 testinde 6° aralıklı test noktalarıyla 76 nokta, 24-2 testinde 54 nokta test edilmektedir. 10-2 test programı, ileri evre glokomda, 2° aralıklı test noktalarıyla 68 noktanın test edilmesinde faydalıdır. Bu, büyütme etkisi verir ve santral alan defektleri ile fiksasyon noktası arasındaki ilişkiyi daha kesin olarak gösterir(82).

Glokomlu hastalarda 24-2 standart otomatik perimetri, görme fonksiyonunu incelemek için en sık uygulanan perimetri olarak kabul edilmektedir. Ancak, biriken kanıtlar 24-2 testinin makula alanındaki glokomatöz hasarı atlayabileceğini bildirmektedir. Bunun nedeni, 24-2 GA testindeki test noktaları arasındaki altı derecelik aralığın, parasantral retinada daha yoğun bulunan RGH'lerini kapsamak için yeterli olmaması olabilir. De Moraes ve ark. (83) erken glokom hastalarında 24-2 GA testine göre normal olarak sınıflandırılan sonuçların %61,5'inin 10-2 GA testinde anormal olarak tanımlandığını buldu. Öte yandan erken dönem glokom hastalarında sıklıkla görülen periferik nazal step 10-2 SOP ile tespit edilememiştir. Bu nedenle, yalnızca 24-2 veya 10-2 GA testinin kullanılması, çeşitli glokomatöz GA defektlerinin tamamını kapsamak için yeterli değildir. Yakın zamanda, 10-2'den erken glokom hasarına spesifik seçilmiş 10 test noktasını 24-2 testine dahil eden 24-2C adında yeni bir test önerildi. 24-2C, santral ve periferik alanı birlikte incelemek için kapsamlı bir yöntem olarak kullanılabilir.

Glokomatöz defektleri değerlendirmek için klinik uygulamada rutin olarak kullanılan global indeksler arasında ortalama sapma (MD), patern standart sapması (PSD) ve görme alanı indeksi (VFI) yer alır.

Ortalama sapma (MD), retinal duyarlılık değerlerinin normalden farkının aritmetik ortalamasıdır. MD, glokomun ilerlemesinden ve aynı zamanda ortam opasiteleri ve refraksiyon gibi diğer faktörlerden de etkilenir. Normal MD 0 dB ile -2 dB arasındadır. Lokalize defektleri (erken glokomda olduğu gibi) izlemede kullanımı sınırlıdır ancak orta ila şiddetli GA kaybının (-6 dB ila -12 dB arası veya daha yüksek) izlenmesinde yardımcı olabilir.

PSD, her nokta için eşik duyarlılık değeri ile alan içindeki ortalama görme alanı duyarlılığı arasındaki farkın mutlak değerinin ortalamasını alarak hastanın görme alanındaki düzensizliği ölçer. Büyük PSD değerleri lokalize hasarın varlığına işaret ederken, normal görme alanları ve şiddetli veya yaygın kaybı olanlarda PSD düşük olacaktır. Erken glokomatöz hasara daha duyarlıdır, ileri glokomatöz hastalığın takibinde yardımcı değildir.

Görme alanı indeksi (VFI), yaşa göre düzeltilmiş olarak hastanın görme alanının yüzde olarak ne kadarını kullanabildiğini gösterir. Normal bir kişide VFI değeri %100, absöü glokom hastasında %0'dır. VFI değeri katarakt gibi ortam opasitelerinden MD'ye göre daha az etkilenir(84).

Üst ve alt yarı alanlar arasındaki hassasiyet farklılıkları glokomatöz alan defektlerinin bir özelliğidir. Glokom yarı alan testi (GHT), üst yarı alandaki 5 bölgedeki patern standart sapma değerlerini, alt yarı alanın ayna görüntüsündeki karşılık gelen puanlarla karşılaştırır. Çıkan sonuç 5 şekilde değerlendirilir;

1. Normal sınırlar içerisinde
2. Sınır çizgisi
3. Normal sınırların dışında
4. Generalize hassasiyet düşüklüğü
5. Anormal derecede yüksek hassasiyet

Glokom hastalarından fonksiyonel kayıpları daha iyi gözlemlemek ve tedavi planı oluşturmak için görme alanı testinin sık yapılması gereklidir. Avrupa Glokom Topluluğu (EGS) tarafından teşhisten sonraki ilk 2 yılda en az 6 test yapılması önerilmektedir(85).

2.2.2.1. Glokomatöz görme alanı defektleri

Ganglion hücre aksonları optik sinir başına 3 grup halinde girer;

- ✓ Papillomaküler sinir lifleri (RGH'nin %60-70 i)
- ✓ Periferik nazal retina sinir lifleri
- ✓ Arkuat sinir lifleri (Superior ve inferior arkuat)

İnferior arkuat sinir lifleri glokom hasarına en duyarlı liflerdir. Bundan dolayı glokomatöz görme alanı defektleri daha çok üst yarıda izlenir. Santral 30 derecelik alan ganglion hücrelerinin çoğunluğunu temsil ettiğinden glokomatöz defektleri saptamada en duyarlı yerdir. Glokomatöz görme alanı defektleri horizontal meridyene uymakla birlikte öncelikle nazal görme alanında izlenir.

Glokomatöz görme alanı defektleri;

Genel depresyon: Görme alanının tamamında yaygın kayıp olmasıdır.

Kör noktada büyüme: Görme alanının inferotemporal kadranında bulunan fizyolojik kör nokta alanının superiora genişlemesidir.

Parasantral skotom: Fiksasyon çevresinde 10°'lik alan içinde ortaya çıkıp ve kör nokta ile birleşmeyen görme alanı defektleridir.

Seidel Skotomu: Parasantral skotomun kör noktayla birleşmesiyle oluşur.

Arkuat veya Bjerrum skotom: Kör noktadan başlayıp, fiksasyon noktasının nazaline ark şeklinde ilerleyerek, yatay orta hatta sonlanan defektlerdir.

Nazal step: Yatay meridyenin üst ve alt bölgelerinin farklı duyarlılıkta olmasıdır. Glokomda sinir lifi hasarı retinanın üst ve alt yarısında çoğunlukla simetrik seyretnemektedir. Erken aşamalarda üst alan, alt alandan daha sık tutulduğu için yatay orta hattın üstünde daha büyük bir defekt oluşturur.

Altitudinal defekt: Glokomda üst ya da alt yarı alan defekti olmasıdır.

Temporal kama: Nazal radyal uzanımlı liflerin hasarı nedeniyle oluşur. İleri evre glokom bulgusudur. Nazal step gibi yatay meridyene uymaz.

Santral ve Temporal Görme Alanı Adacığı: Glokomun ileri evresinde arkuat liflerin çoğu hasarlanmakta, sadece makülopapüler demet ve bazı nazal lifler sağlam kalmaktadır.

2.8.2.2. Glokomatöz görme alanı defektlerinin evrelendirmesi

Standart otomatik perimetri (SOP), glokomda görme fonksiyonunun test edilmesinde temel ölçüttür; ilk değerlendirmede hasarı tespit edip miktarını belirler, teşhis konulan bir hastanın takibinde ise kaybın stabilitesini veya ilerlemesini tespit eder. Perimetrik glokomlu hastalar, kusurlu noktaların sayısı ve derinliğine, MD veya en güncel olarak VFI değerine dayalı olarak standart otomatik perimetri ile ölçülen görme alanı hassasiyetlerine göre evrelendirilebilir. Bu parametrelerin tümü Humphrey perimetri tabanlı olsa da diğer perimetri üreticilerinin de benzer bilgiler sunan yazılımları vardır.

SOP evreleme sistemlerinin çok sayıda örneği önerilmiştir. Yayınlanmış araştırmalarda glokomun evrelendirilmesinde kullanılan en yaygın kriterler Hodapp, Parish ve Anderson'un (HPA) kriterleridir. HPA sınıflandırma sistemi, hasarın genişliğini saptamak için 24-2 SITA-Standart testindeki iki kriteri (MD değeri ile PSD olasılık haritasındaki kusurlu noktaların sayısı) kullanan klinik olarak yararlı bir yöntemdir. Ek olarak yöntem, defektin ya da defektlerin fiksasyona yakınlığını da dikkate alır(86).

Oküler hipertansiyon hastalarında gelişen glokomatöz hasarın saptanmasında HPA minimal anormallik kriterleri kullanılmaktadır(87). En az iki görme alanında tekrarlamak üzere bu kriterler;

- Patern sapma olasılık haritasında kenar olmayan bitişik en az üç noktada $p < \%5$ olması ve bu noktalardan birinde $p < \%1$ olması
- Glokom yarı alan testinin (GHT) normal dışı olması
- PSD değerinin $p < \%5$ olması

Glokomatöz defektlerin HPA kriterlerine göre sınıflandırılması;

Erken evre Glokomatöz Görme Alanı Defekt Kriterleri

1. Ortalama sapma değeri -6 dB'nın altındadır.
2. Pattern sapma haritasında %25'ten az noktada $p < \%5$ altında depresyon ve %15'ten az noktada bu depresyon $p < \%1$ 'in altındadır.
3. Santral 5° içerisinde bulunan hiçbir noktada retinal duyarlılık 15 dB altında değildir.

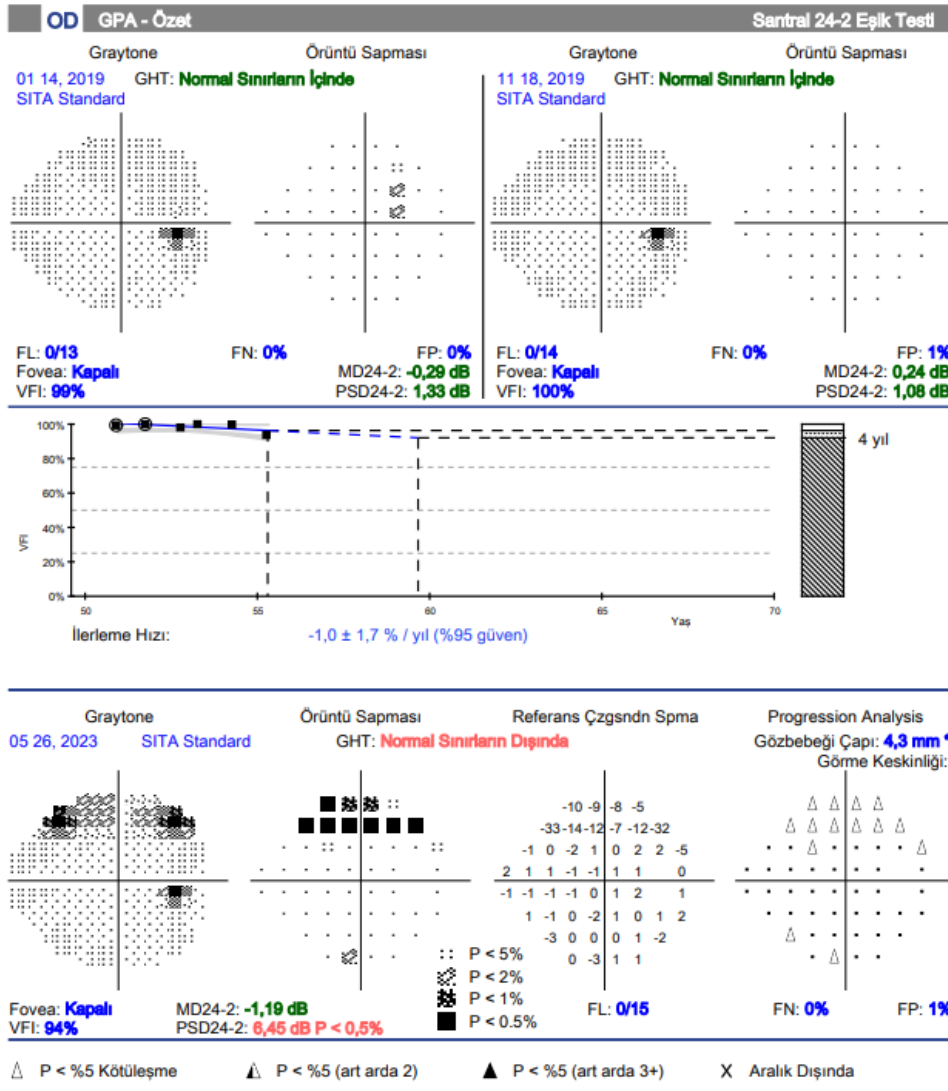
Orta evre Glokomatöz Görme Alanı Defekt Kriterleri

1. Ortalama sapma değeri -6 dB ile -12 dB arasındadır.
2. Pattern sapma haritasında, %50'den az noktada $p < \%5$ altında depresyon ve %25'ten az noktada bu depresyon $< \%1$ altındadır.
3. Santral 5° içerisinde bulunan hiçbir noktada retinal duyarlılık 0 dB veya altında değildir.
4. Santral 5° içinde sadece üst ya da alt yarım alanda bir noktada retinal duyarlılık 15 dB'in altındadır.

İleri evre Glokomatöz Görme Alanı Defekt Kriterleri

1. Ortalama sapma değeri -12 dB den daha fazladır.
2. Pattern sapma haritasında, %50'den fazla noktada $p < \%5$ altında depresyon ve %25'ten fazla noktada bu depresyon $< \%1$ altındadır.
3. Santral 5° içinde hem üst hem de alt yarım alanda bir noktada retinal duyarlılık 15 dB'in altındadır.

Çoğu glokom hastasında MD değişiklik oranları, hastalığın ciddiyetine, tedaviye ve popülasyon örneklerine bağlı olarak 0 ila -2,5 dB/yıl arasında değişir(88). Görme alanındaki progresyon HOP'taki Guided Progression Analysis (GPA) ile değerlendirilebilir. Guided Progression Analysis, SITA testlerinden veya Full Threshold testlerinden elde edilen patern sapması verilerine dayanan noktasal bir olay analizi programıdır ve Erken bulgu veren glokom çalışması (EMGT) ilerleme kriterlerine dayanmaktadır(89). EMGT, görme alanı ilerlemesini, ardışık 3 görme alanında en az 3 görme alanı noktasında başlangıca göre anlamlı değişiklik olarak tanımlamaktadır.



Şekil 2.10: Humphrey otomatik perimetri GPA özet çıktısı.

İlerleme, mevcut bir skotomun genişlemesi veya tüm görme alanı boyunca genel bir çöküntü yoluyla meydana gelebileceğinden, değişimi global ve yerel ölçümlerle değerlendirmek klinik açıdan anlamlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu gözlemsel, kesitsel çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği Glokom Birimi'nde takipli; Primer açık açılı glokom tanılı 60 hastanın 60 gözü, oküler hipertansiyon tanılı 44 hastanın 44 gözü ve 41 sağlıklı kontrol grubunun 41 gözü dâhil edildi. Bu çalışma için Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay (15.03.2023, Karar No:2023/0156) alınmıştır. Çalışma Helsinki bildirgesi kurallarına uyularak yapıldı.

Tüm katılımcılara, slit lamba biyomikroskopisi, bir otorefraktometre ile kırma kusuru muayenesi, Goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü, gonyoskopi, aksiyel uzunluk ölçümü (Lenstar LS 900 Optic Biometry, Haag Streit, İsviçre), santral korneal kalınlık ölçümü (KR-1 Auto Kerato-Refractometer, Topcon, Japonya), Görme alanı testi ve tam dilate fundus muayenesi dâhil olmak üzere kapsamlı bir oftalmolojik muayene yapıldı.

PAAG, gonyoskopide açık aç ve slit lamba biyomikroskopisinde; fokal veya yaygın nöroretinal rim incelmesi, lokalize çentiklenme, gözler arasında 0,2 veya daha fazla c/d asimetrisi, vertikal c/d oranı 0,6'dan büyük olması veya RNFL defektlerinin varlığı olarak tanımlandı. Perimetrik glokom, perimetri bölümünde tanımlandığı gibi anormal görme alanı bulguları olan hastalar olarak tanımlandı. GA bulgusu olan tüm hastalarda HPA evrelemesi erken evre idi. Preperimetrik grupta GA testleri doğaldı.

Oküler hipertansif hastalar, GİB 21 mmHg'nin üzerinde olan ancak optik disk muayenesinde ve görme alanı değerlendirmesinde glokom bulgusu olmayan kişiler olarak tanımlandı.

Sağlıklı kontrol grubu olarak, GİB 21 mmHg'nin altında olan ancak optik disk muayenesinde ve görme alanı değerlendirmesinde glokom bulgusu olmayan kişiler dâhil edildi.

Her üç grup için de dışlama kriterleri; 18 yaş altı, 5 diyoptriden (D) daha büyük bir sferik eşdeğer (SE) veya 3D'den daha büyük bir astigmatizma, OKT görüntü kalitesini

düşürebilecek herhangi bir ön segment durumunun varlığı, komplike olmayan katarakt cerrahisi dışında göz içi cerrahi öyküsü, glokom dışındaki herhangi bir optik sinir hastalığı öyküsü, optik diski veya görme alanını etkileyebilecek sistemik veya nörolojik hastalık öyküsü, retina ödeme yol açan herhangi bir retina hastalığı (Ör. diyabetik retinopati, makula ödemi, hipertansif retinopati) ve oküler travma olan kişiler çalışma dışı bırakıldı.

Spectralis OKT Görüntüleme

Tüm katılımcılara, Glokom modülü premium sürümü (GMPE) (versiyon 6.0; Heidelberg Engineering) kullanılarak SD OKT (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile optik disk taraması yapıldı. OKT taramaları, en az 5 yıldır OKT taraması yapan iki deneyimli teknisyen tarafından gerçekleştirildi. Her hastada taramaları fovea-BMO eksenlerine göre hizalamak için Anatomik Pozisyon Sistemi (APS) kullanıldı.

Standart RNFL kalınlığı (μm) disk merkezli 3,46 mm çapında halka taraması ile Global (G) ve altı Garway-Heath sektörel süperotemporal(ST), süperonazal(SN), nazal(N), inferonazal(İN), inferotemporal(İT) ve temporal(T) sektörlerinde ölçüldü. GMPE yazılımındaki anatomik pozisyon sistemi (APS) kullanılarak fovea ve BMA'nın merkezi 2 sabit anatomik konum olarak tanımlandı. OKT görüntüleri, BMA merkezi ile makula foveası arasındaki eksen olan bireysel bir özel eksen (FoDi eksen) analiz edildi. BMA-MRG ölçümü G ve 6 sektörde (ST, SN, N, İN, İT, T), BMA alanının boyutunu (mm^2) ve MRG'ni (μm) ölçmek için her 15°'de bir BMA'ya odaklanan 24 radyal yüksek çözünürlüklü B taraması kullanılarak elde edildi. BMA-MRG, BMA ile ILM arasındaki en kısa mesafe olarak tanımlandı. APS ile RNFL kalınlığını ölçmek için üç tarama dairesi (3,5, 4,1 ve 4,7 mm çapında) kullanıldı. Bu çalışmada analize sadece 3,5 mm çapında olan daire taraması dahil edildi. Tüm OKT görüntüleri manuel olarak kontrol edildi ve görüntü kalitesi skoru 15'in altında olanlar veya segmentasyon hataları çalışmaya dahil edilmedi.

Standart Otomatik Perimetri

Tüm görme alanı testleri, statik otomatik beyaz üzerine beyaz uyaran ve 24-2C SITA-Standart stratejisi (Humphrey Field Analyser III; Carl Zeiss Meditec, ABD) ile gerçekleştirildi. Yanlış pozitif hatalar %15'ten az, yanlış negatif hatalar %15'ten az ve fiksasyon kayıpları %20'den az olduğunda görme alanı testinin güvenilir olduğu kabul edildi. Güvenilir olmayan test sonuçlarına sahip GA testleri veri analizinde dikkate alınmamıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi ,normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi ,nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. ROC eğrisi altında kalan alanlar DeLong testi ile karşılaştırıldı. Glokom ve Oküler Hipertansiyon gruplarının ayırıcı tanısında ROC Eğrisi altında kalan alanları ile duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma 60 açık açılı glokom hastası (Glokom grubu), 44 oküler hipertansiyon hastası (OHT grubu) ve 41 sağlıklı katılımcı (Kontrol grubu) ile yapıldı. Hastaların ve sağlıklı katılımcıların sadece bir gözü çalışmaya dahil edildi.

Tablo 3.1: Grupların demografik özellikleri.

		Kontrol Grubu (N=41 göz)		OHT Grubu (N=44 göz)		Glokom Grubu (N=60 göz)		p
Yaş, yıllar	Ort±SS	57,22±6,45		57,16±8,81		60,25±7,84		0,070†
Cinsiyet	Erkek	18	43,90%	15	34,09%	20	33,33%	
	Kadın	23	56,10%	29	65,91%	40	66,67%	0,512+
Sistemik hastalıklar								
HT	Yok	33	80,49%	34	77,27%	38	63,33%	
	Var	8	19,51%	10	22,73%	22	36,67%	0,114+
DM	Yok	37	90,24%	34	77,27%	48	80,00%	
	Var	4	9,76%	10	22,73%	12	20,00%	0,256+
Aile öyküsü	Yok	34	82,93%	24	54,55%	35	58,33%	
	Var	7	17,07%	20	45,45%	25	41,67%	0,011+

†Tek Yönlü Varyans Analizi +Ki kare testi

Tablo 3.1’de grupların demografik özellikleri gösterilmiştir. Olguların yaş ortalaması Glokom grubunda 60,25±7,84 (yıl), OHT grubunda 57,16±8,8 (yıl) ve Kontrol grubunda 57,22±6,4 (yıl) idi. Glokom grubu 20 erkek (33,33%) 40 kadın (66,67%), OHT grubu 15 erkek (34,09%) 29 kadın (65,91%) ve kontrol grubu 18 erkek (43,90%) 23 kadın (56,10%) dan oluşmaktaydı. Gruplar arasında yaş(p=0,070) veya cinsiyet(p=0,512) dağılımları açısından anlamlı bir fark yoktu.

Gruplar arasında Hipertansiyon (HT) (p=0,114) ve Diyabetes mellitus (DM) (p=0,256) dağılımları açısından anlamlı bir fark yoktu. Aile öyküsü glokom grubunda %41,67 , OHT grubunda %45,45, kontrol grubunda ise %17,07 mevcuttu. Glokom ve OHT gruplarında aile öyküsü varlığı kontrol grubundan daha fazla bulundu(p=0,011).

Tablo 3.2: Grupların oküler özellikleri.

		Kontrol Grubu (N=41 göz)	OHT Grubu (N=44 göz)	Glokom Grubu (N=60 göz)	p
Sferik Eşdeğer, diyoptri	Ort±SS	0,62±1,27	0,07±1,47	0,57±1,30	
	Median (IQR)	0,5 (-0,25-1,25)	0,13 (-0,5-0,94)	0,75 (-0,25-1,25)	0,108‡
	SKK, µm	548,5±28,33	559,32±29,68	539,33±30,91	0,004†
AU, mm	Ort±SS	23,44±0,86	23,1±0,77	22,97±0,82	0,038†
Göz	Sağ	29 70,73%	35 79,55%	40 66,67%	
	Sol	12 29,27%	9 20,45%	20 33,33%	0,349+
	Ort±SS	1,40±0,27	1,46±0,2	2,01±0,88	
PSD, dB	Median (IQR)	1,36 (1,21-1,58)	1,42 (1,3-1,65)	1,83 (1,58-2,18)	0,0001‡
	Ort±SS	-0,45±0,77	-0,38±0,91	-1,67±1,54	
	Median (IQR)	-0,46 (-1,11-0,26)	-0,39 (-1,06-0,25)	-1,74 (-2,64--0,33)	0,0001‡

†Tek Yönlü Varyans Analizi +Ki kare testi ‡Kruskal Wallis testi

Ortalama sferik eşdeğer glokom grubunda 0,57±1,30, OHT grubunda 0,07±1,47, kontrol grubunda 0,62±1,27 idi. Gruplar arasında sferik eşdeğer ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,108). Gruplarının göz taraf dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,349).

Tablo 3.3: Gruplar arasında SKK, Aksiyel uzunluk (AU) ve BMA alanı karşılaştırılması.

Tukey Çoklu Karşılaştırma testi	SKK	AU	BMA alanı
Kontrol Gr / OHT Gr	0,225	0,209	0,634
Kontrol Gr / Glokom Gr	0,292	0,031	0,043
OHT Gr / Glokom Gr	0,003	0,764	0,300

Glokom grubunda SKK ortalama 539,33 µm iken, OHT grubunda 559,32 µm ve kontrol grubunda 548,5 µm idi. Gruplar arasında SKK ortalamaları arasında anlamlı farklılık izlendi(p=0,004). Glokom grubunun SKK ortalamaları OHT grubundan anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,003), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05) (tablo 3.3).

Aksiyel uzunluk ortalamaları glokom grubunda 22,97±0,82 mm, OHT grubunda 23,1±0,77 mm ve kontrol grubunda 23,44±0,86 mm olarak bulundu. Gruplar arasında Aksiyel uzunluk ortalamaları bakımından anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,038). Kontrol grubunun Aksiyel uzunluk ortalamaları Glokom grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,031), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05)(tablo 3.3).

Tablo 3.4: Gruplar arasında PSD ve MD değerleri arasında karşılaştırma.

Dunn's Çoklu Karşılaştırma testi	PSD	MD
Kontrol Gr / OH Gr	0,228	0,648
Kontrol Gr / Glokom Gr	0,0001	0,0001
OH Gr / Glokom Gr	0,0001	0,0001

Ortalama PSD değeri glokom grubunda $2,01 \pm 0,88$ dB, OHT grubunda $1,46 \pm 0,2$ dB ve kontrol grubunda $1,40 \pm 0,27$ dB olarak bulundu. Tablo 3.4'te gruplar arasında görme alanı parametreleri olan MD ve PSD değerleri karşılaştırılmıştır. Grupların PSD ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,0001$). Glokom grubunun PSD ortalamaları kontrol ve OHT gruplarından anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$), kontrol ve OHT grupları arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p=0,228$).

Ortalama MD değeri glokom grubunda $-1,67 \pm 1,54$ dB, OHT grubunda $-0,38 \pm 0,91$ dB ve kontrol grubunda $-0,45 \pm 0,77$ dB olarak bulundu. Grupların MD ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,0001$). Glokom grubunun MD ortalamaları kontrol ve OHT gruplarından anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0001$), kontrol ve OHT grupları arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p=0,648$).

Tablo 3.5: Grupların Global ve 6 Garway-Heath kadranda ortalama BMA-MRG, BMA alanı, S-RNFL ve APS RNFL değerleri.

		Kontrol Grubu	OHT Grubu	Glokom Grubu	p
BMA-MRG μm	Global	317,49 $\pm$ 47,38	299,68 $\pm$ 44,01	263,02 $\pm$ 52,11	0,0001
	Temporal	229,29 $\pm$ 43,75	209,82 $\pm$ 32,87	192,28 $\pm$ 41,33	0,0001
	Superotemporal	306,95 $\pm$ 52,52	283,34 $\pm$ 45,88	247,02 $\pm$ 50,05	0,0001
	Superonasal	355,63 $\pm$ 66,28	331,98 $\pm$ 61,28	296,82 $\pm$ 73,48	0,0001
	Nazal	348,00 $\pm$ 56,93	330,84 $\pm$ 62,68	288,50 $\pm$ 67,60	0,0001
	İnferonazal	381,17 $\pm$ 61,87	368,70 $\pm$ 72,68	311,55 $\pm$ 63,71	0,0001
	İnferotemporal	338,88 $\pm$ 51,96	331,11 $\pm$ 56,11	270,50 $\pm$ 64,16	0,0001
	BMA alanı, mm ²	1,99 $\pm$ 0,32	2,07 $\pm$ 0,36	2,20 $\pm$ 0,48	0,048
Standart RNFL μm	Global	100,27 $\pm$ 8,07	100,7 $\pm$ 8,19	88,35 $\pm$ 10,15	0,0001
	Temporal	71,22 $\pm$ 6,78	71,48 $\pm$ 11,48	62,5 $\pm$ 10,83	0,0001
	Superotemporal	135,24 $\pm$ 15,85	137,68 $\pm$ 14,42	116,03 $\pm$ 20,76	0,0001
	Superonasal	111 $\pm$ 18,63	110,57 $\pm$ 12,88	100,68 $\pm$ 22,81	0,009
	Nazal	76,73 $\pm$ 13,2	78,61 $\pm$ 13,34	71,7 $\pm$ 13,8	0,027
	İnferonazal	114,59 $\pm$ 21,61	113,36 $\pm$ 22,37	101,03 $\pm$ 21,98	0,003
	İnferotemporal	145,24 $\pm$ 16,65	144,11 $\pm$ 16,43	120,85 $\pm$ 21,72	0,0001
	APS RNFL μm	Global	100,61 $\pm$ 8,92	99,89 $\pm$ 10	88,68 $\pm$ 9,88
Temporal		72,22 $\pm$ 6,56	72,27 $\pm$ 10,96	63,63 $\pm$ 11,01	0,0001
Superotemporal		128,95 $\pm$ 16,5	134,36 $\pm$ 21,47	109,28 $\pm$ 23,03	0,0001
Superonasal		117,07 $\pm$ 23,2	116,45 $\pm$ 15,16	105,57 $\pm$ 23,76	0,009
Nazal		84,15 $\pm$ 12,2	83,27 $\pm$ 13,23	77,98 $\pm$ 11,05	0,021
İnferonazal		113,71 $\pm$ 21,51	108,82 $\pm$ 25,49	99,42 $\pm$ 20,53	0,006
İnferotemporal		152,39 $\pm$ 17,56	148,86 $\pm$ 19,74	126,58 $\pm$ 23,11	0,0001

†Tek Yönlü Varyans Analizi

Global ve 6 Garway-Heath kadranında ortalama BMA-MRG, standart peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı (S-RNFL) ve APS peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı (APS-RNFL) değerleri tablo 3.5'te gösterilmektedir. Glokom grubunda BMA-MRG global ve tüm kadran değerleri anlamlı derecede daha incedi. OHT grubunda önemli bir BMA MRG kaybı yoktu (tablo 3.6).

BMA alanı ortalamaları glokom grubunda $2,20 \pm 0,48$, OHT grubunda $2,07 \pm 0,36$ ve kontrol grubunda $1,99 \pm 0,32$ olarak bulundu (tablo 3.5). Grupların BMA Alanı ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,004$). Glokom grubunun BMA alanı ortalamaları, OHT grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,043$), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (tablo 3.3).

Tablo 3.6: Gruplar arasında ortalama BMA-MRG karşılaştırması.

Tukey Çoklu Karşılaştırma testi	Global	Temporal	Supero Temporal	Supero Nasal	Nazal	İnfero Nazal	İnfero Temporal
Kontrol Gr / OHT Gr	0,211	0,065	0,075	0,247	0,426	0,661	0,814
Kontrol Gr / Glokom Gr	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
OHT Gr / Glokom Gr	0,001	0,047	0,001	0,027	0,003	0,0001	0,0001

Gruplar arasında APS-RNFL değeri ile S-RNFL değeri global ve tüm sektörlerde korelasyon gösterdi, aralarında anlamlı fark yoktu ($p<0,05$). Buradan sonraki analizlerde APS-RNFL kullanılmıştır.

Glokom grubunda APS-RNFL global ve tüm sektörel değerleri anlamlı derecede daha incedi. OHT grubunda önemli bir APS-RNFL kaybı yoktu (tablo 3.7).

Tablo 3.7: Gruplar arasında ortalama APS-RNFL karşılaştırması.

Tukey Çoklu Karşılaştırma testi	Global	Temporal	Supero Temporal	Supero Nasal	Nazal	İnfero Nazal	İnfero Temporal
Kontrol Gr / OH Gr	0,936	0,999	0,459	0,990	0,941	0,575	0,712
Kontrol Gr / Glokom Gr	0,0001	0,0001	0,0001	0,024	0,034	0,006	0,0001
OH Gr / Glokom Gr	0,0001	0,0001	0,0001	0,03	0,073	0,091	0,0001

Glokom grubunda optik disk boyutu ile parametrelerin değişkenliği incelendi. BMA alanı olarak $1,95 \text{ mm}^2$ kestirim değeri olarak belirlendi. Glokom grubunda BMA alanı $1,95 \text{ mm}^2$ den büyük olan 37 hasta, küçük olan 23 hasta mevcuttu. Bu iki grup arasında alt analiz yapıldı (tablo 3.8).

Tablo 3.8: Glokom grubunda BMA alanı 1,95 den büyük olan ve küçük olan hastaların BMA-MRG ve APS-RNFL değerleri.

		<1,95 mm ² BMA alanı (N:23)	>1,95 mm ² BMA alanı (N:37)	p
BMA-MRG μ m	Global	283,04±55,61	250,57±46,32	0,018
	Temporal	200,04±46,52	187,46±37,62	0,255
	Superotemporal	261,87±59,38	237,78±41,49	0,07
	Superonasal	321,57±75,56	281,43±68,74	0,039
	Nazal	324,83±64,85	265,92±59,6	0,001
	İnferonazal	337,26±58,82	295,57±62,08	0,012
	İnferotemporal	284,61±78,56	261,73±52,62	0,182
	Global	87,30±6,83	89,54±11,38	0,399
	Temporal	62,13±10,82	64,57±11,17	0,409
APS-RNFL μ m	Superotemporal	110,87±21,79	108,3±24,02	0,678
	Superonasal	102,17±20,43	107,68±25,65	0,388
	Nazal	78,30±8,64	77,78±12,42	0,861
	İnferonazal	94,48±16,67	102,49±22,26	0,143
	İnferotemporal	123,09±18,78	128,76±25,44	0,360

*Bağımsız t testi

Glokom grubunda BMA alanına göre alt analizde BMA alanı >1,95 mm² olanlarda BMA-MRG Global ile Superonasal (SN), Nazal (N) ve İnferonazal (İN) kadrantlarda anlamlı derecede daha düşük bulundu. Superotemporal (ST), Temporal (T) ve İnferotemporal (İT) kadrantlarda anlamlı fark yoktu.

Glokom grubunda BMA alanına göre alt analizde APS-RNFL değerlerinde Global ve tüm sektörlerde anlamlı farklılık izlenmedi.

Glokom grubunda preperimetrik ve perimetrik hastalar arasında alt analiz yapıldı (tablo 3.9).

Tablo 3.9: Glokom grubunda preperimetrik ve perimetrik glokomlu hastaların BMA-MRG ve APS-RNFL değerleri.

		Preperimetrik glokom n:18	Perimetrik glokom n:42	p
BMA-MRG μ m	Global	258,39±52,45	265,00±52,47	0,656
	Temporal	183,44±41,53	196,07±41,16	0,282
	Superotemporal	237,00±40,16	251,31±53,60	0,314
	Superonasal	285,44±61,14	301,69±78,35	0,437
	Nazal	280,00±74,50	292,14±65,04	0,528
	İnferonazal	304,89±68,80	314,40±62,06	0,600
	İnferotemporal	266,00±60,99	272,43±66,10	0,725
	Global	85,56±8,10	90,02±10,36	0,109
	Temporal	63,67±9,74	63,62±11,62	0,988
APS-RNFL μ m	Superotemporal	101,17±19,24	112,76±23,85	0,074
	Superonasal	99,61±24,72	108,12±23,16	0,206
	Nazal	74,17±7,54	79,62±11,95	0,08
	İnferonazal	93,00±22,15	102,17±19,42	0,114
	İnferotemporal	129,06±19,27	125,52±24,71	0,592

*Bağımsız t testi

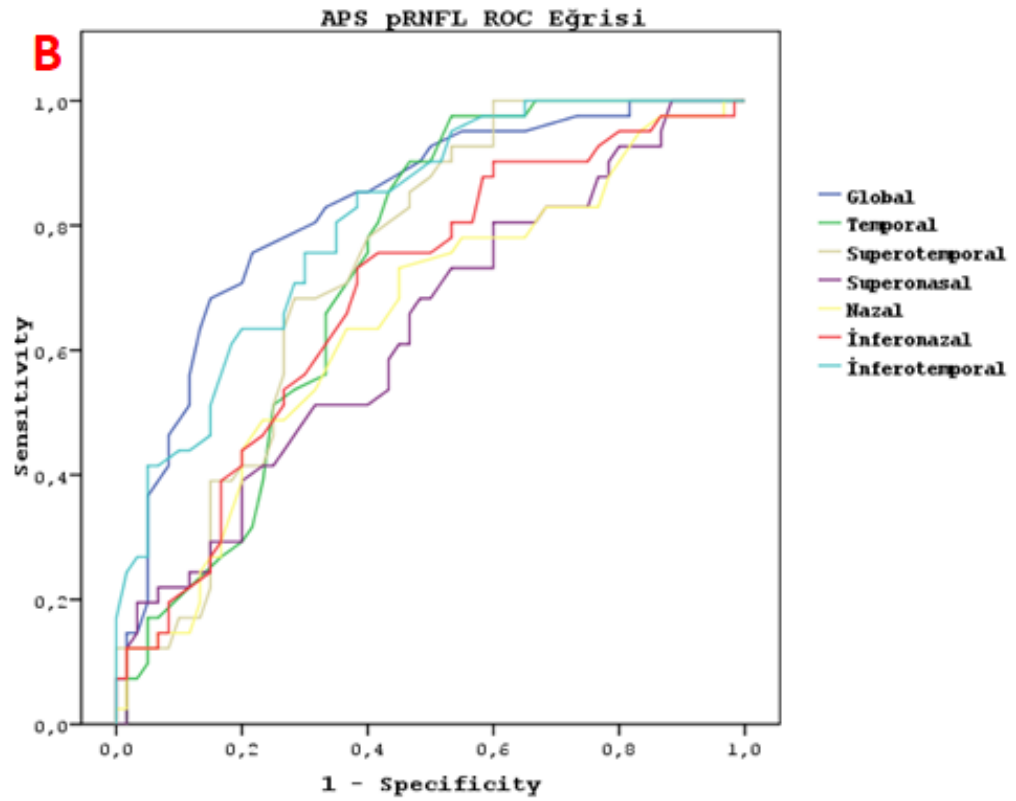
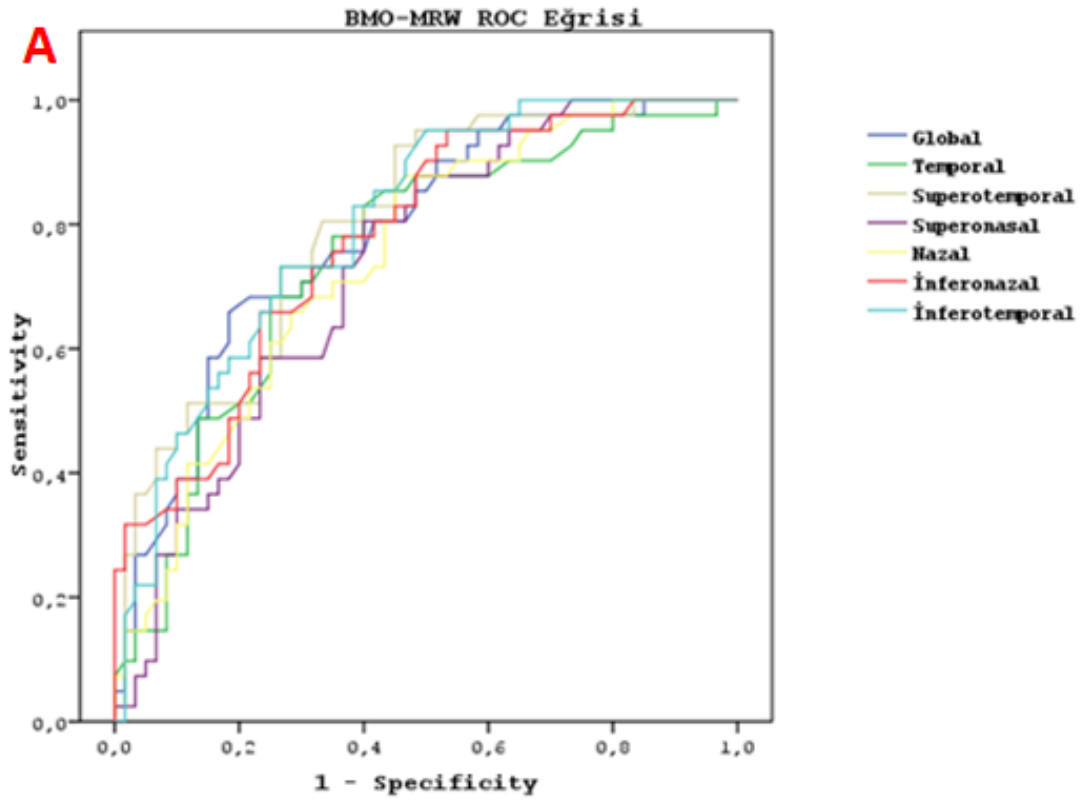
Glokom grubunda preperimetrik ve perimetrik glokomlu hastaların BMA-MRG global ve tüm sektör ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,656$, $0,282$, $0,314$, $0,437$, $0,528$, $0,600$, $0,725$). Glokom grubunda preperimetrik ve perimetrik glokomlu hastaların APS-RNFL global ve tüm sektörel ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p=0,109$, $0,988$, $0,074$, $0,206$, $0,08$, $0,114$, $0,592$). Bu perimetrik glokomlu grubun erken evre hastalardan oluşmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kontrol ve glokom grubu arasında OKT ölçümlerinin tanısal karşılaştırmasını yapmak için ROC eğrileri çizildi (şekil 3.1). Eğri altında kalan alanlar %95 güven aralığı içerisinde hesaplandı. Tablo 3.10'da kontrol ve glokom grubu arasında belirlenen eğri altında kalan alan değerleri verilmiştir. Eğri altında kalan alanlarda 0,700 üzeri anlamlı kabul edildi.

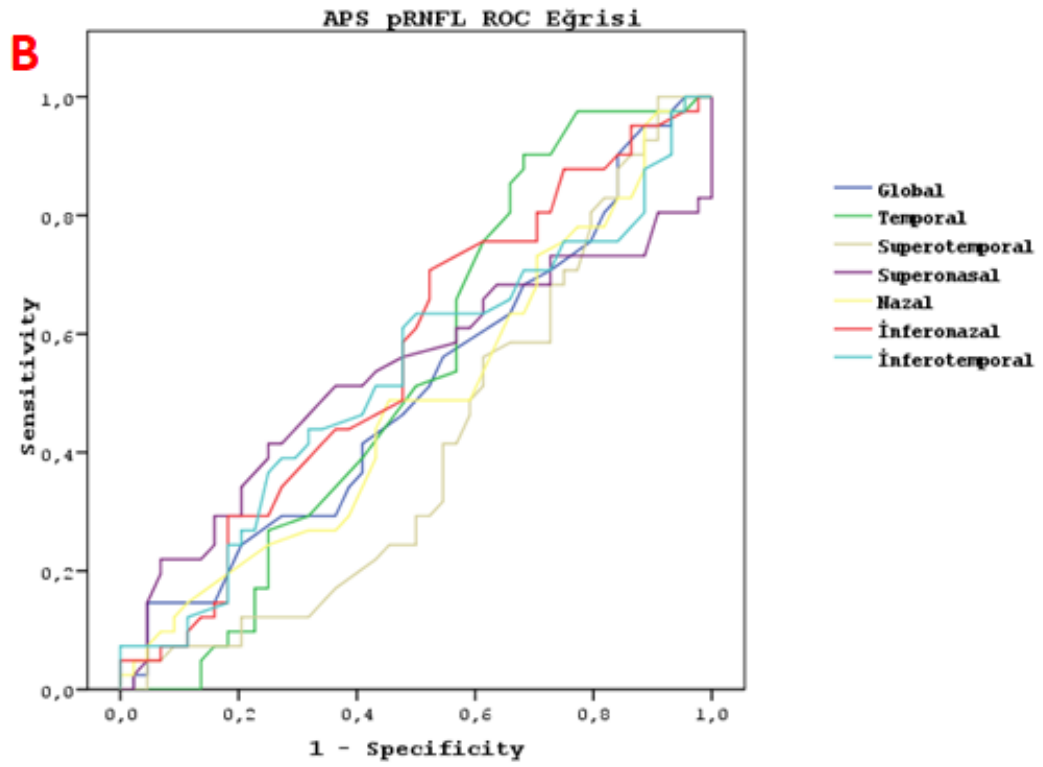
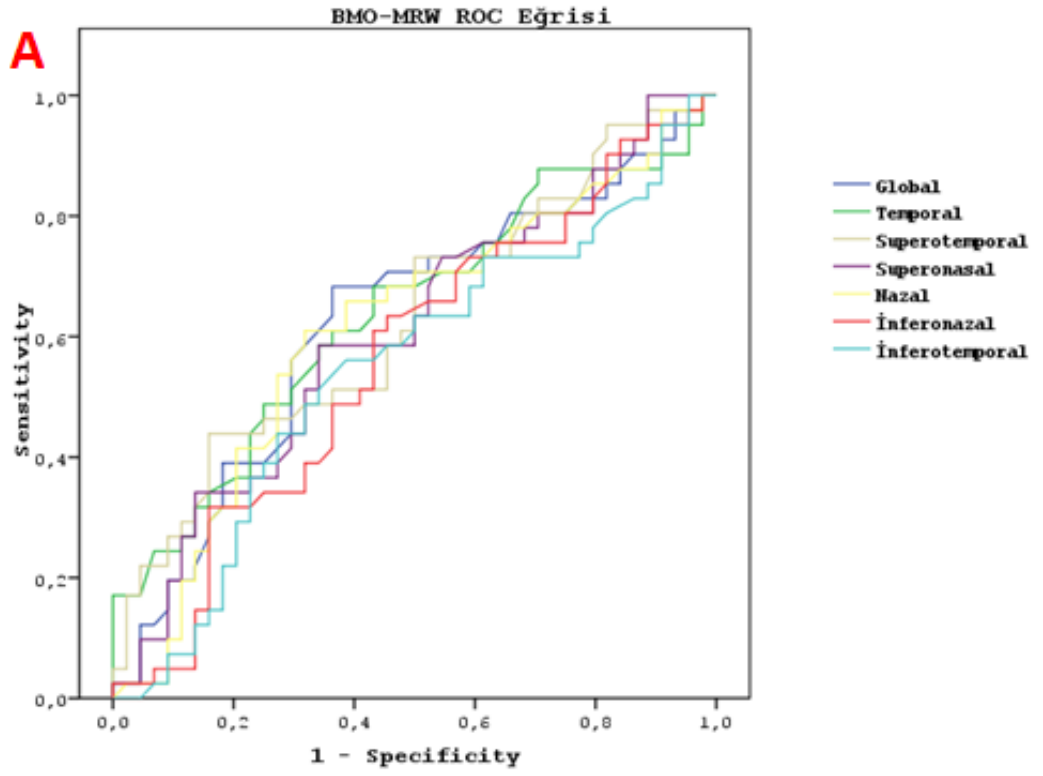
Tablo 3.10: Kontrol ve Glokom grubu arasında BMA-MRG ve APS-RNFL'nin ROC eğrisi altında kalan alan değerleri (EAA: eğri altında kalan alan, GA: güven aralığı).

Kontrol Grubu/Glokom Grubu	EAA	%95 GA
BMA-MRG Global	0,783	0,690-0,859
BMA-MRG Temporal	0,747	0,650-0,828
BMA-MRG Superotemporal	0,800	0,709-0,873
BMA-MRG Superonasal	0,733	0,635-0,816
BMA-MRG Nasal	0,745	0,649-0,827
BMA-MRG İnferonasal	0,777	0,684-0,854
BMA-MRG İnferotemporal	0,798	0,707-0,872
APS-RNFL Global	0,827	0,739-0,895
APS-RNFL Temporal	0,729	0,631-0,812
APS-RNFL Superotemporal	0,739	0,642-0,821
APS-RNFL Superonasal	0,630	0,528-0,724
APS-RNFL Nazal	0,649	0,547-0,741
APS-RNFL İnferonasal	0,689	0,589-0,777
APS-RNFL İnferotemporal	0,810	0,720-0,881

Glokom ve sağlıklı kontroller arasında ayırıcı tanıda Global BMA-MRG ve APS-RNFL benzer ve iyi sonuç gösterdiler (EAA, %95 Güven aralığı: 0,827 (0,739-0,895) ve 0,783 (0,690-0,859)). Kadranlar arasında APS-RNFL için en yüksek EAA İnferotemporal kadranda 0,810 (0,720-0,881) bulunurken BMA-MRG için Superotemporal kadranda 0,800 (0,709-0,873) bulundu, aralarında anlamlı fark yoktu. BMA-MRG tüm sektörlerde iyi sonuç verirken, APS-RNFL SN, N ve İN sektörlerinde 0,7'nin altında EAA gösterdi.



Şekil 3.1: Kontrol ve glokom grubu arasında ROC eğrileri, A: BMA-MRG, B: APS-RNFL.



Şekil 3.2: Kontrol ve OHT grubu arasında ROC eğrileri, A: BMA-MRG, B: APS-RNFL.

Tablo 3.11: Kontrol ve OHT grubu arasında BMA-MRG ve APS-RNFL'nin ROC eğrisi altında kalan alan değerleri (EAA: eğri altında kalan alan, GA: güven aralığı).

Kontrol Grubu/OHT Grubu	EAA	%95 GA
BMA-MRG Global	0,625	0,513-0,728
BMA-MRG Temporal	0,637	0,525-0,739
BMA-MRG Superotemporal	0,628	0,517-0,731
BMA-MRG Superonasal	0,606	0,494-0,710
BMA-MRG Nazal	0,613	0,501-0,717
BMA-MRG İnferonazal	0,564	0,452-0,671
BMA-MRG İnferotemporal	0,549	0,437-0,657
APS-RNFL Global	0,504	0,394-0,615
APS-RNFL Temporal	0,532	0,420-0,641
APS-RNFL Superotemporal	0,410	0,401-0,696
APS-RNFL Superonasal	0,532	0,359-0,580
APS-RNFL Nasal	0,487	0,402-0,623
APS-RNFL İnferonasal	0,563	0,419-0,639
APS-RNFL İnferotemporal	0,530	0,451-0,671

OHT ile kontrol grubu arasında OKT ölümlerinin tanısal karşılaştırmasını yapmak için ROC eğrileri çizildi. Eğri altında kalan alanlar %95 güven aralığı içerisinde hesaplandı. Tablo 3.12'de kontrol ve OHT grubu arasında belirlenen eğri altında kalan alan değerleri verilmiştir. Eğri altında kalan alanlarda 0,700 üzeri anlamlı kabul edildi.

Oküler hipertansif hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada EAA Global APS-RNFL için 0,504 (0,394-0,615) bulunurken, Global BMA-MRG için 0,625 (0,513-0,728) bulundu. En yüksek değerler BMA MRG temporal 0,637 (0,525-0,739) ile RNFL İnferonasal 0,563 (0,419-0,639) kadranslarda bulundu.

Tablo 3.12: Özgüllük değeri %90 ve 95'e sabitlendiğinde duyarlılık değerleri.

	%90 özgüllük için duyarlılık	%95 özgüllük için duyarlılık
BMA-MRG		
Global	48,3%	41,6%
Temporal	36,6%	25,0%
Superotemporal	55,0%	51,6%
Superonasal	40,0%	36,6%
Nasal	45,0%	33,3%
İnferonasal	50,0%	46,6%
İnferotemporal	53,3%	50,0%
APS-RNFL		
Global	51,6%	45,0%
Temporal	50,0%	46,6%
Superotemporal	48,3%	40,0%
Superonasal	21,6%	13,3%
Nasal	21,6%	16,6%
İnferonasal	40,0%	20,0%
İnferotemporal	50,0%	46,6%

Özgüllük değeri % 90 ve %95 için global BMA-MRG değeri APS-RNFL ile karşılaştırılabilir ve düşük değerler gösterdi(51,6 ile 45,0'a karşı 48,3 ile 41,6). Sektörler arasında BMA-MRG temporal sektör hariç daha iyi sonuçlar verdi. En iyi sonuç BMA-MRG Superotemporal sektörde izlendi(sırasıyla %90 ve %95 özgüllükte %55,0 ve %51,6 duyarlılık).



5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel amacı erken evrede glokom tanısı olan hastalarda BMA-MRG ve RNFL değerlerinin tanısal performansını değerlendirmektir. Çalışmamızda sağlıklı kontroller ile oküler hipertansiyon ve görme alanında minimal defekti olan ya da henüz görme alanı defekti olmayan glokom hastalarında optik koherens tomografi bulgularını karşılaştırdık.

Glokomlu kişiler genellikle hastalığın son evrelerine kadar asemptomatik olabilir ancak görme kaybının ilerlemesini yavaşlatmak için erken teşhis ve yeterli tedavi gereklidir. Görme alanında önemli anormallikler oluşmadan önce retinal ganglion hücrelerinin(RGH) en az %25 ile %35'inin kaybolması gerektiği tahmin edilmektedir(90). Çeşitli klinik çalışmalar ile glokomda RGH'lerdeki düşüşün standart otomatik perimetride tespit edilen fonksiyonel değişikliklerden önce meydana geldiği gösterilmiştir(91). Glokom hastalarında görme alanı kusurları gelişmeden önce RGH aksonları kaybı nedeniyle optik sinir başında ya da peripapiller retinal sinir lifi tabakasında değişiklikler meydana gelir(92). Optik disk ve retina sinir lifi tabakası optik koherens tomografi parametrelerinin glokomlu ve normal gözleri ayırt etmede kullanışlı olduğu gösterilmiştir(93). Erken glokomun tespitinde Heidelberg retina tomografisi ile optik koherens tomografiyi karşılaştıran çalışmalarda optik koherens tomografi glokomlu gözleri sağlıklı gözlerden ayırmada daha üstün bulunmuştur(94).

Çalışmamızda, retina sinir liflerinde yaşa bağlı azalmanın ve sonuçlarımızı etkileyebilecek diğer faktörlerin etkisini azaltmak için tüm gruplar yaş, cinsiyet ve göz tarafına göre ayarlandı(95). Çalışmamızda glokom ve OHT grubunda aile öyküsünün daha fazla olduğunu bulduk. Bu aile öyküsünün PAAG risk faktörü olması ile uyumluydu(96).

Çalışmamızda ölçülen BMA-MRG ve peripapiller RNFL ortalama değerleri global ve tüm sektörlerde glokom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha incedi. Oküler hipertansiyon hastaları ile kontrol grubu arasında ise anlamlı fark izlenmedi. Bu oküler hipertansiyon hastalarının optik sinir başı ve peripapiller retina sinir lifi tabakasında

bozulma olmayan kişiler olması ile uyumluydu. Daha önce yapılan çalışmalar ile benzer bulgular bulunmuştur(97).

Optik sinir başının muayenesi, klinik olarak tanımlanan optik disk kenarından (DK) cup kenarına kadar olan nöroretinal rimin değerlendirilmesini içerir. Klinik olarak tanımlanan DK'nın, gözler içinde veya arasında tutarlı bir anatomik yapıya referans vermeyen klinik bir yapı olduğu ve bu nedenle göz çevresi için uygun bir dış sınır olmadığı gösterilmiştir(98). Çoğu gözde Bruch membranının (BM) klinik olarak belirlenmiş DK'nın içinde görünmez bir uzantısı olduğundan, cup/disk oranı ve rim alanı da dahil olmak üzere mevcut rim değerlendirme yöntemlerinin kalan nöral doku miktarını doğru şekilde temsil etmediği gösterilmiştir(99). Bruch membran açıklığı-minimum kenar genişliği (BMA-MRG), nöroretinal rimin yakın zamanda tanıtılan bir ölçüm parametresidir. BMA-MRG BM'nin iç uzantılarını dikkate alır ve aksonların uzanımına dik olarak ölçüm yapar. Bundan dolayı BMA-MRG nöroretinal rim dokusunun oftalmik muayeneye göre geometrik olarak daha doğru bir değerlendirmesini sağlar(100). SD OKT ile BMA-MRG değerlendirmesinin, erken glaukom hastalarını kontrollerden ayırmada iyi performans gösterdiği ve Konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopiden daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (101). Spectralis SD OKT, hem normal hem de glaukomlu hastalarda BMA-MRG ölçümlerinde mükemmel tekrarlanabilirlik göstermektedir(102). Bir çalışmada (103) PAAG hastalarında BMA-MRG kaybının perimetrik bozulma başlamadan önce meydana geldiği bulunmuştur.

BMA-MRG'nin daha yüksek tanılabilir doğruluk ve üstünlüğe sahip olduğunu bulan önceki çalışmalardan(104,105,106) farklı olarak, Global BMA-MRG ve APS-RNFL EAA değerleri karşılaştırılabilir olarak iyi performans gösterdi. En yüksek EAA düzeyi APS-RNFL global kalınlık değerinde izlendi. Ancak BMA-MRG tüm sektörlerde iyi düzeyde EAA gösterirken APS-RNFL SN, N ve İN sektörlerde yetersiz düzeyde EAA gösterdi. Bu fark muhtemelen BMA-MRG değerinin optik disk nasal yarısında APS-RNFL'den daha önce etkilenmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Retina sinir lifi tabakası (RNFL) kalınlığı ölçümleri için Spectralis SD OKT ve GMPE Anatomik konumlandırma sistemi (APS) ile ölçümler yaptık. Standart SD OKT ile yapılan RNFL ölçümleri tüm sektörlerde APS 3,5 mm çaplı ölçümleri arasında korelasyon bulduk. Awe ve ark.(107) tarafından 41 glaukomlu ve 26 sağlıklı göz üzerinde yapılan çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur.

Heindl Ludwig ve ark.(108) RNFL'nin OSB santralinden 3,5, 4,1 ve 4,7 mm çaplarında dairesel ölçümünün tanısal gücünü değerlendiren çalışmalarında 3,5 mm çapındaki ölçümün, glokomu sağlıklı kontrollerden ayırmak için en yüksek EAA'nı gösterdiğini bulmuşlardır. Bununla birlikte, daha geniş dairesel taramalardan elde edilen teşhis gücü seviyelerinin önemli ölçüde farklı olmadığını ve karşılaştırılabilir olduğunu bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda en küçük çap olan 3,5 mm taramayı kullandık.

Glokomun şiddetinin belirlenmesi büyük ölçüde perimetrik parametrelere dayanmaktadır. Glokom görme alanı defektinin derecesine göre erken, orta ve şiddetli defekt olarak evrelenebilir(109). Görme alanı bulgusu geliştiğinde glokom tanısı için OKT'ye ihtiyaç azalmaktadır. Çalışmamızda görme alanı defekti olan ve olmayan glokom hastalarında OKT parametrelerini inceledik. Perimetrik glokomlu ile preperimetrik glokomlu hastaların global ve tüm kadran BMA MRG ve RNFL ölçümlerinde anlamlı farklılık izlemedik. Bu muhtemelen çok erken evre glokomatöz görme alanı defekti olan hastaları çalışmaya dahil etmemiz nedeniyledi. Bundan dolayı ROC analizlerinde total olarak glokom grubu değerlendirmesi yapmayı tercih ettik.

Gmeiner ve ark. (110) preperimetrik glokom ile kontrol grubu arasındaki global ROC eğrisi altında kalan alan değerleri çalışmamız ile benzerdi(EAA BMA-MRG için 0,821, RNFL için 0,839). Ancak aynı çalışmadaki perimetrik glokomlu hastalarda elde edilen değerlerin altında sonuçlar elde ettik. Sektörlerin analizini yaptığımızda BMA-MRG Superonasal, Nasal ve İnferonasal kadranslarda daha üstündü diğer kadranslarda RNFL ve BMA-MRG sonuçları karşılaştırılabilir düzeyde idi. Awe ve ark.(107) Glokom ve sağlıklı kontroller arasında BMA-MRG ile Standart peripapiller RNFL'nin tanısal doğruluğunu değerlendirdikleri çalışmalarında sektörler arasında İN sektörde BMA-MRG'nin daha üstün olması dışında diğer sektörlerde anlamlı fark gözlemlenemediler. Ayrıca Standart peripapiller RNFL ile APS-RNFL'nin tüm çaplarda korelasyon gösterdiğini buldular.

Çalışmamızda hastalığın düşük prevalansı nedeniyle klinik uygulama için gerekli olan çok yüksek özgüllük seviyelerinde (%90) ile (%95), BMA-MRG ve APS-RNFL duyarlılık değerleri karşılaştırıldığında her ikisi de yetersiz düzeyde performans gösterdi. Chauhan ve ark. (111) perimetrik glokomlu hastaların teşhisinde BMA-MRG'nin RNFL'ye göre sürekli daha iyi performansa sahip olduğunu tespit etti. %95 özgüllükte RNFL kalınlığı, BMA-HRW ve BMA-MRW'nin duyarlılığı sırasıyla %70, %51 ve %81 idi; bizimkinden daha yüksek değerlerdi (sırasıyla global RNFL ve BMA-MRG için %45,0 ve

%41,6 duyarlılık). Muhtemelen dâhil edilen glokom hastalarının daha ileri evre olması nedeniyleydi. Gmeiner ve ark. (110) ise %95 özgüllükte RNFL'nin BMA-MRG'ye göre daha yüksek bir teşhis performansına sahip olduğunu buldular.

Enders ve ark.(112) erken glokomu tespit etmede EAA ve %90 özgüllükte duyarlılık değerlerini BMA-MRG için 0,74 ile %48,7, RNFL için 0,76 ile %50,3 olarak buldular. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumludur. Preperimetrik dönemde glokom tanısı koymanın daha değerli olduğu göz önüne alındığında çalışma sonuçlarımız önemlidir.

BMA-MRG ve RNFL'nin erken dönemde glokom tanısındaki değerini araştırdığımız çalışmamıza oküler hipertansif hastaları da dâhil ettik. Ancak oküler hipertansif hastalarda ROC eğrisi altında kalan alanlar belirgin şekilde düşük olarak izlendi. BMA-MRG ve RNFL değerleri oküler hipertansif hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada zayıf performans gösterdi.

Peripapiller RNFL taraması ile distal peripapiller bölgelerde ortaya çıkan defektler daha kolay tespit edilebilirken, BMA-MRG optik sinir başındaki defektlerin tespitinde daha iyi performans gösterebilir. Optik disk kanaması veya RNFL ödemi vakalarında, yukarıda belirtilenler peripapiller RNFL ölçümünü değiştirebileceğinden BMA olumlu bilgiler sağlayabilir.

Retinal sinir lifi tabakası kalınlığının, glokomu normal gözlerden ayırt etme konusunda değişken bir yeteneğe sahip olduğu gösterilmiştir(113). Gardiner ve ark. (114) peripapiller RNFL kalınlığının, görme alanı kusurlarının ilerlemesi ile daha yüksek korelasyonu nedeniyle glokom hastalarının takip değerlendirmesinde BMA-MRG'ye kıyasla daha üstün olabileceğini gösterdi. Reznicek ve ark. (115) ise klinik pratikte glokom hastalarında RNFL kalınlığı ile BMA-MRG'nin görme alanı global duyarlılığı ile benzer korelasyon gösterdiğini ancak miyopik glokom hastalarında BMA-MRG'nin daha yüksek korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Büyük optik disklerde BMA-MRG normal boyutlu disklerle göre daha incedir (116,117). Bunun nedeni, aksonların daha geniş bir rim alanına dağılmış olarak optik sinir başına girdiği büyük optik disklerde daha ince olmasıdır. Büyük ama sağlıklı diskler yanlışlıkla glokomlu olarak sınıflandırılabilceğinden dikkatli olunmalıdır.

Englmaier ve ark.(118) yakın zamanda ROC analizine göre, erken ve orta/ileri glokomlu hastalar ile optik disk boyutuna göre eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu arasında BMA-MRG ve RNFL'nin ayırt edici performansının BMA alanının 1,95 mm²'den küçük ve büyük olduğu gözlerde karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu buldular. Klinik pratikte kullanıldığı gibi 5. persentil esas alınarak yapılan bir sınıflandırma kullandıklarında ise RNFL'nin büyük optik disklerle glokom tespitinde duyarlılık açısından BMA-MRG'den üstün olduğunu gösterilmişlerdir. Bu çalışma, özellikle büyük optik disk vakalarında, glokomun tanısız değerlendirilmesinde RNFL görüntüleme ve ölçümünün önemini vurgulamaktadır. Çalışmamızda BMA alanına göre hastaları ikiye ayırdık. BMA alanı daha büyük olan grupta RNFL kalınlığında anlamlı değişiklik olmazken BMA-MRG değeri Global ile Superonasal, Nasal ve İnferonasal kadrantlarda anlamlı düzeyde azalmıştır. RNFL'nin optik disk boyutundan daha az etkilendiğini ve geniş optik disklerde daha kullanışlı olabileceğini desteklemekteyiz. Enders ve ark. küçük optik disklerde, glokomlu hastaları normal sağlıklı kontrollerden ayırmada BMA-MRG ve RNFL'nin benzer duyarlılığa sahip olduğunu buldular(119).

Cho ve ark.(120) BMA-MRG değerleri ile RNFL kalınlığı arasındaki korelasyonun disk boyutuna göre anlamlı farklılık gösterdiğini buldular. Bundan dolayı BMA-MRG'yi RNFL kalınlığına göre değerlendirirken disk boyutu dikkate alınması gerekebilir. Kromer ve Spitzer(121) ise BMA-MRG ölçümü OSB boyutuna bağlı olduğundan, BMA-MRG ölçümünün optik disk boyutuna göre düzeltilmesini önermiş ve BMA-MRG'nin düzeltilmiş değerlerle glokomu ayırt etme yeteneğinin RNFL'ye üstünlük gösterdiğini bulmuşlardır.

Sonuçlarımız, BMA-MRG değerinin erken glokom tanısında yararlı ve APS-RNFL ile karşılaştırılabilir düzeyde iyi performansa sahip olduğunu gösterdi. Ayrıca BMA-MRG tüm sektörlerde iyi sonuç verirken APS-RNFL SN, N ve İN sektörlerde daha düşük tanı değeri gösterdi. Ancak bu yalnızca kesitsel bir çalışmaydı ve bu nedenle glokom ilerlemesinin izlenmesindeki performansını değerlendirmedik.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 41 sağlıklı katılımcı ve 44 OHT tanılı, 60 PAAG tanılı 145 katılımcının demografik özelliklerini, oftalmolojik muayenelerini, görme alanı testlerini ve SD-OKT ile yapılan ölçümlerini kaydettik.

Çalışma sonuçlarımıza göre;

- 1) Glokom grubunda SKK ortalama $539,33 \mu\text{m}$ iken, OHT grubunda $559,32 \mu\text{m}$ ve kontrol grubunda $548,5 \mu\text{m}$ idi. Glokom grubunun SKK ortalamaları OHT grubundan anlamlı derecede daha düşük bulundu.
- 2) Aile öyküsü glokom grubunda %41,67, OHT grubunda %45,45, kontrol grubunda ise %17,07 mevcuttu. Glokom ve OHT gruplarında aile öyküsü varlığı kontrol grubundan daha fazla bulundu.
- 3) Glokom grubunun PSD ortalamaları kontrol ve OHT gruplarından anlamlı derecede yüksek bulundu. Glokom grubunun MD ortalamaları kontrol ve OHT gruplarından anlamlı derecede düşük bulundu.
- 4) Glokom grubunda BMA-MRG global ve sektörel değerleri anlamlı derecede daha incedi. OHT grubunda önemli bir BMA-MRG kaybı yoktu.
- 5) BMA alanı ortalamaları glokom grubunda $2,20 \pm 0,48$, OHT grubunda $2,07 \pm 0,36$ ve kontrol grubunda $1,99 \pm 0,32$ idi. Glokom grubunun BMA alanı ortalamaları, OHT grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu.
- 6) Gruplar arasında APS-RNFL kalınlık değeri ile S-RNFL kalınlık değeri global ve tüm sektörlerde korelasyon gösterdi, aralarında anlamlı fark yoktu.
- 7) Glokom grubunda APS-RNFL global ve tüm sektörel değerleri anlamlı derecede daha incedi. OHT grubunda önemli bir APS-RNFL kaybı yoktu.

- 8) Glokom grubunda BMA alanına göre alt analizde BMA alanı $>1,95 \text{ mm}^2$ olanlarda BMA-MRG global ile Superonasal, Nasal ve İnferonasal kadrarlarda anlamlı derecede daha düşük bulundu. Superotemporal, Temporal ve İnferotemporal kadrarlarda anlamlı fark yoktu.
- 9) Glokom grubunda BMA alanına göre alt analizde APS-RNFL kalınlık değerlerinde global ve tüm sektörlerde anlamlı farklılık izlenmedi.
- 10) Glokom ve sağlıklı kontroller arasında ayırıcı tanıda Global BMA-MRG, APS RNFL ile benzer ve iyi sonuçlar verdi. Sektörler arasında APS-RNFL için en yüksek EAA İnferotemporal kadranda bulunurken BMA-MRG için Superotemporal kadranda bulundu. BMA-MRG tüm sektörlerde iyi sonuç verirken, RNFL SN, N ve İN sektörlerinde 0,7 nin altında kaldı.
- 11) Oküler hipertansif hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada EAA tüm kadrarlarda glokom grubuna göre düşüktü.
- 12) Özgüllük değeri % 90 ve %95 için global BMA-MRG ile APS-RNFL değerleri karşılaştırılabilir ve düşük değerler gösterdi. Tüm sektörler arasında BMA-MRG temporal sektör hariç daha iyi sonuçlar verdi. En iyi sonuç BMA-MRG Superotemporal sektörde izlendi.

Sonuç olarak, BMA-MRG glokom tanısında global ve tüm sektörlerde iyi performans gösterdi. RNFL tanı değeri nasal sektörlerde düşerken BMA-MRG tanı değeri tüm sektörlerde iyiydi. Yüksek özgüllükte duyarlılık değerlerine bakıldığında BMA-MRG ve RNFL %50 düzeylerinde benzer duyarlılık gösterdi. Bu değerler istenilen değerin çok altında idi.

KAYNAKLAR

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. **Lancet**. 2004;363(9422):1711–1720.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. **Bull World Health Organ**. 2004; 82: 844–851.
3. Firan AM, Istrate S, Iancu R, Tudosescu R, Ciuluvică R, Voinea L. Visual evoked potential in the early diagnosis of glaucoma. Literature review. **Rom J Ophthalmol**. 2020 Jan-Mar;64(1):15-20.
4. Ugurlu S, Hoffman D, Garway-Heath DF, Caprioli J. Relationship between structural abnormalities and short-wavelength perimetric defects in eyes at risk of glaucoma. **Am J Ophthalmol**. 2000; 129: 592–598.
5. Lisboa R, Leite MT, Zangwill LM, Tafreshi A, Weinreb RN, Medeiros FA. Diagnosing preperimetric glaucoma with spectral domain optical coherence tomography. **Ophthalmology**. 2012 Nov;119(11):2261-9.
6. Turacı ME. Açık açılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktörleri. **T Klin Oftalmol** 2004; 13: 1-5.
7. Parajuli S, Shrestha P, Sharma S, Shrestha JK. Prevalence of Ocular Hypertension in Patients Above 40 Years of Age. **Nepal J Ophthalmol**. 2022 Jan;14(27):140-143.
8. Xu G, Weinreb RN, Leung CKS. Optic nerve head deformation in glaucoma: the temporal relationship between optic nerve head surface depression and retinal nerve fiber layer thinning. **Ophthalmology**. 2014; 121: 2362–2370.
9. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. **Br. J. Ophthalmol**. 2006;90: 262–267.
10. Weinreb R.N., Aung T., Medeiros F.A. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. **JAMA**. 2014;311:1901–1911.
11. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. **Am Fam Physician**. 2016 Apr 15;93(8):668-74.
12. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Ed F, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. **Ophthalmology**. 2014;121:2081–2090.
13. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. **Cureus**. 2020 Nov 24;12(11):e11686.
14. Shaikh Y, Yu F, Coleman AL. Burden of undetected and untreated glaucoma in the United States. **Am J Ophthalmol**. 2014;158(6):1121-1129.e1.
15. Janey L, Wiggs, Louis R. Pasquale, Genetics of glaucoma, Human Molecular Genetics, Volume 26, Issue R1, 01 August 2017, Pages R21–R27.
16. Allen KF, Gaier ED, Wiggs JL. Genetics of Primary Inherited Disorders of the Optic Nerve: Clinical Applications. **Cold Spring Harb Perspect Med**. 2015 Jul 1;5(7):a017277.
17. Craig JE, Han X, Qassim A, et al. Multitrait analysis of glaucoma identifies new risk loci and enables polygenic prediction of disease susceptibility and progression. **Nat Genet** 2020;52(2):160–6.
18. Quigley HA. Glaucoma. **Lancet** 2011;377(9774):1367–77.
19. Kim US, Mahroo OA, Mollon JD, Yu-Wai-Man P. Retinal Ganglion Cells-Diversity of Cell Types and Clinical Relevance. **Front Neurol**. 2021 May 21;12:661938.
20. Cordeiro MF, Migdal C, Bloom P, Fitzke FW, Moss SE. Imaging apoptosis in the eye. **Eye**. 2011;25: 545–553.

21. Tian H, Li L, Song F. Study on the deformations of the lamina cribrosa during glaucoma. **Acta Biomater.** 2017;55: 340–348.
22. Burgoyne CF, Crawford Downs J, Bellezza AJ, et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. **Prog Retin Eye Res** 2005;24(1):39–73.
23. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. **Ophthalmology** 2001;108(11): 1943–53.
24. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. **Arch Ophthalmol** 2002;120(6):701–13
25. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. **Curr Opin Ophthalmol** 2009;20(2):73–8.
26. Khawaja AP, Crabb DP, Jansonius NM. The role of ocular perfusion pressure in glaucoma cannot be studied with multivariable regression analysis applied to surrogates. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 2013;54(7):4619–20.
27. Rosenbaum D, Degterev A, David J, Rosenbaum P, Roth S, Grotta J, et al. Necroptosis, a novel form of caspase-independent cell death, contributes to neuronal damage in a retinal ischemia-reperfusion injury model. **J Neurosci Res.** 2010;88: 1569–1576.
28. Nuschke AC, Farrell SR, Levesque JM, Chauhan BC. Assessment of retinal ganglion cell damage in glaucomatous optic neuropathy: Axon transport, injury and soma loss. **Exp Eye Res.** 2015 Dec;141:111-24.
29. Kim C, Kim T-W. Comparison of risk factors for bilateral and unilateral eye involvement in normal-tension glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 2009;50: 1215–1220.
30. Tan O, Liu G, Liang L, Gao SS, Pechauer AD, Jia Y, Huang D. En face Doppler total retinal blood flow measurement with 70 kHz spectral optical coherence tomography. **J Biomed Opt.** 2015;20: 066004.
31. Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. **Curr Opin Pharmacol.** 2013;13: 43–49.
32. Osborne NN. Mitochondria: their role in ganglion cell death and survival in primary open angle glaucoma. **Exp Eye Res.** 2010;90: 750–757.
33. Bratic A, Larsson N-G. The role of mitochondria in aging. **J Clin Invest.** 2013;123:951–957.
34. Banerjee D, Banerjee A, Mookherjee S, Vishal M, Mukhopadhyay A, Sen A, Basu A, Ray K. Mitochondrial genome analysis of primary open angle glaucoma patients. **PLoS ONE.** 2013;8:e70760.
35. Rao HL, Yadav RK, Addepalli UK, Begum VU, Senthil S, Choudhari NS, et al. The ISNT rule in glaucoma: revisiting with spectral domain optical coherence tomography. **Acta Ophthalmol.** 2015 May;93(3):e208-13.
36. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. **Ophthalmology.** 2006 Dec;113(12):2137–2143.
37. Gandhi M, Dubey S. Evaluation of the Optic Nerve Head in Glaucoma. **J Curr Glaucoma Pract.** 2013 Sep-Dec;7(3):106-14.
38. Jonas JB, Thomas R, George R, Berenshtein E, Muliyl J. Optic disc morphology in south India: the Vellore Eye Study. **Br J Ophthalmol.** 2003 Feb;87(2):189–196.
39. Quigley HA, Katz J, Derick RJ, Gilbert D, Sommer A. An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. **Ophthalmology.** 1992 Jan;99(1):19-28.
40. Wang Y. X., Xu L., Wei W. B., Jonas J. B. Intraocular pressure and its normal range adjusted for ocular and systemic parameters. **The Beijing eye study** 2011. PLoS One. 2018;13(5)

41. Bartlett JD & Jaanus SD. *Clinical ocular pharmacology 5th edition*. Chichester: **Elsevier** 2008.
42. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. **Arch Ophthalmol**. 2002;120:1268–1279.
43. Kreft, D., Doblhammer, G., Guthoff, R.F. et al. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma - a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. **BMC Public Health** 19, 851 (2019).
44. Yuta Ueda, Kenji Suda, Takanori Kameda, et al. Risk Factors for Progression of Primary Open-Angle Glaucoma with Lower Normal Intraocular Pressure. **Ophthalmic Res** 1 January 2024; 67 (1): 184–191.
45. Medeiros, F. A. et al. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. **Ophthalmology** 120, 1533–1540 (2013).
46. Anderson, D. R., Drance, S. M. & Schulzer, M. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. **Am. J. Ophthalmol**. 136, 820–829 (2003).
47. Wu J, Hao J, Du Y, Cao K, Lin C, Sun R, et al. The association between myopia and primary open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. **Ophthalmic Res**. 2022;65(4):387–97.
48. Zhao, D., Cho, J., Kim, M. H. & Guallar, E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. **Am. J. Ophthalmol**. 158, 615–627.e9 (2014).
49. Zhou, M., Wang, W., Huang, W. & Zhang, X. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE** 9, e102972 (2014).
50. Leske, M. C., Wu, S.-Y., Nemesure, B. & Hennis, A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. **Arch. Ophthalmol**. 120, 954–959 (2002).
51. Chen PP. Risk and risk factors for blindness from glaucoma. **Curr Opin Ophthalmol**. 2004;15(2):107–111.
52. Lee JWY, Chan PP, Zhang X, Chen LJ, Jonas JB. Latest Developments in Normal-Pressure Glaucoma: Diagnosis, Epidemiology, Genetics, Etiology, Causes and Mechanisms to Management. **Asia Pac J Ophthalmol (Phila)**. 2019 Nov-Dec;8(6):457–468.
53. Leite MT, Sakata LM, Medeiros FA. Managing glaucoma in developing countries. **Arq Bras Oftalmol** 2011;74(2):83–4.
54. Hu CX, Zangalli C, Hsieh M, et al. What Do Patients With Glaucoma See? Visual Symptoms Reported by Patients With Glaucoma. **Am J Med Sci** 2014;348(5):403–9.
55. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ, Anderson DR. Linking structure and function in glaucoma. **Prog Retin Eye Res**. 2010; 29(4):249–271.
56. Parrish RK 2nd. The European Glaucoma Prevention Study and the Ocular Hypertension Treatment Study: why do two studies have different results? **Curr Opin Ophthalmol**. 2006 Apr;17(2):138–41.
57. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. **Arch Ophthalmol**. 2002 Jun;120(6):714–20; discussion 829–30.
58. Demirel S, Johnson CA. Incidence and prevalence of short wavelength automated perimetry deficits in ocular hypertensive patients. **Am J Ophthalmol**. 2001 Jun;131(6):709–15.
59. Geervarghese A, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS. Optical Coherence Tomography and Glaucoma. **Annu Rev Vis Sci**. 2021 Sep 15;7:693–726.
60. Grewal DS, Tanna AP. 2013. Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. **Curr. Opin. Ophthalmol** 24: 150–61.
61. Masri RA, Grünert U, Martin PR. Analysis of Parvocellular and Magnocellular Visual Pathways in Human Retina. **J Neurosci**. 2020 Oct 14;40(42):8132–8148.
62. Leung CKS, Chan W-M, Yung W-H, Ng AC, Woo J, et al. 2005. Comparison of macular and peripapillary measurements for the detection of glaucoma: an optical coherence tomography study. **Ophthalmology** 112:391–400.

63. Ghasia FF, El-Dairi M, Freedman SF, Rajani A, Asrani S. 2015. Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography measurements in adult and pediatric glaucoma. **J. Glaucoma** 24: 55–63.
64. Lisboa R, Paranhos A Jr., Weinreb RN, Zangwill LM, Leite MT, Medeiros FA. 2013. Comparison of different spectral domain oct scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. **Investig. Ophthalmol. Vis. Sci** 54: 3417–25.
65. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, Anderson DR; Cirrus Optical Coherence Tomography Normative Database Study Group. Ability of cirrus HD-OCT optic nerve head parameters to discriminate normal from glaucomatous eyes. **Ophthalmology**. 2011 Feb;118(2):241-8.e1.
66. Wolf-Schnurrbusch UEK, Enzmann V, Brinkmann CK, et al. Morphologic changes in patients with geographic atrophy assessed with a novel spectral OCT-SLO combination. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 2008;49: 3095–99.
67. Kanamori A, Escano MF, Eno A, et al. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. **Ophthalmologica**. 2003;217:273–8.
68. Parikh RS, Parikh SR, Sekhar GC, Prabakaran S, Babu JG, Thomas R. Normal age-related decay of retinal nerve fiber layer thickness. **Ophthalmology**. 2007 May;114(5):921-6.
69. Wu H, de Boer JF, Chen TC. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography. **J Glaucoma**. 2011;20: 470–6.
70. Hood D, Kardon R. A framework for comparing structural and functional measurements of glaucomatous damage. **Prog Retin Eye Res** 2007;26: 688-710.
71. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. **Ophthalmology**. 2009;116(12):2305-2314e2301-2302.
72. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. **Arch Ophthalmol**. 2003;121(1):41–46.
73. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. **Ophthalmology**. 2009;116(12):2305-2314e2301-2302.
74. Phu J, Khuu SK, Yapp M, Assaad N, Hennessy MP, Kalloniatis M. The value of visual field testing in the era of advanced imaging: clinical and psychophysical perspectives. **Clin Exp Optom**. 2017 Jul;100(4):313-332.
75. Yaqub M. Visual fields interpretation in glaucoma: a focus on static automated perimetry. **Community Eye Health**. 2012;25(79-80):1-8.
76. ARITÜRK N. Glokomda görme alanı defektleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2011;29: 66-74.
77. Phu J, Khuu SK, Yapp M, et al. The value of visual field testing in the era of advanced imaging: clinical and psychophysical perspectives. **Clin Exp Optom**. 2017;100:313e332.
78. Oğuz H., Esen F. Glokomun Teşhis ve Takibinde Görme Alanı. 2018.
79. Kim KE, Jeoung JW, Kim DM, Ahn SJ, Park KH, Kim SH. Long-term followup in preperimetric open-angle glaucoma: progression rates and associated factors. **Am J Ophthalmol**. 2015;159:160-168.
80. Wyatt HJ, Dul MW, Swanson WH. Variability of visual field measurements is correlated with the gradient of visual sensitivity. **Vision Res**. 2007;47: 925–36.
81. Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, et al. Automated perimetry: a report by the American Academy of Ophthalmology. **Ophthalmology**. 2002;109:2362-2374.
82. Much JW, Liu C, Piltz-Seymour JR. Long-term survival of central visual field in end-stage glaucoma. **Ophthalmology**. 2008;115:1162–6.
83. De Moraes CG, et al. 24-2 visual fields miss central defects shown on 10-2 tests in glaucoma suspects, ocular hypertensives, and early glaucoma. **Ophthalmology**. 2017;124:1449–1456.
84. Marvasti AH, Tatham AJ, Zangwill LM, et al. The relationship between visual field index and estimated number of retinal ganglion cells in glaucoma. *PLoS One*. 2013;8:e76590.

85. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition -Chapter 3. Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation. **Br J Ophthalmol.** 2017;101(6):130–195.
86. Susanna R Jr, Vessani RM. Staging glaucoma patient: why and how? **Open Ophthalmol J.** 2009 Sep 17;3:59-64.
87. Chakravarti T. Assessing Precision of Hodapp-Parrish-Anderson Criteria for Staging Early Glaucomatous Damage in an Ocular Hypertension Cohort: A Retrospective Study. **Asia Pac J Ophthalmol (Phila).** 2017.
88. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M. Natural history of normal-tension glaucoma. **Ophthalmology** 2001;108:247–53.
89. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al. Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. **Acta Ophthalmol Scand.** 2003;81(3):286–93.
90. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 2000;41(3):741–748.
91. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, Liebmann JM, Girkin C, Zangwill LM. Retinal ganglion cell count estimates associated with early development of visual field defects in glaucoma. **Ophthalmology.** 2013;120(4):736–744.
92. Keltner J. L., Johnson C. A., Anderson D. R., et al. The association between glaucomatous visual fields and optic nerve head features in the Ocular Hypertension Treatment Study. **Ophthalmology.** 2006;113:1603–1612.
93. Manassakorn A, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness and optic disk algorithms with optical coherence tomography to detect glaucoma. **Am J Ophthalmol.** 2006 Jan;141(1):105-115.
94. Naithani P, Sihota R, Sony P, Dada T, Gupta V, Kondal D, Pandey RM. Evaluation of optical coherence tomography and heidelberg retinal tomography parameters in detecting early and moderate glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 2007 Jul;48(7):3138-45.
95. Chauhan BC, Danthurebandara VM, Sharpe GP, et al. Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a normal white population: a multicenter study. **Ophthalmology.** 2015;122:1786–1794.
96. Le A., Mukesh B.N., McCarty C.A., Taylor H.R. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 2003;44:3783–3789.
97. Anton A, Moreno-Montañes J, Blázquez F, Alvarez A, Martín B, Molina B. Usefulness of optical coherence tomography parameters of the optic disc and the retinal nerve fiber layer to differentiate glaucomatous, ocular hypertensive, and normal eyes. **J Glaucoma.** 2007 Jan;16(1):1-8.
98. Reis AS, Sharpe GP, Yang H, Nicoleta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. **Ophthalmology.** 2012 Apr;119(4):738-47.
99. Reis AS, O'Leary N, Yang H, Sharpe GP, Nicoleta MT, Burgoyne CF, Chauhan BC. Influence of clinically invisible, but optical coherence tomography detected, optic disc margin anatomy on neuroretinal rim evaluation. **Invest Ophthalmol Vis Sci.** 2012 Apr 18;53(4):1852-60.
100. Povazay B., Hofer B., Hermann B., et al. Minimum distance mapping using three-dimensional optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. **Journal of Biomedical Optics.** 2007;12, article 041204
101. Toshev AP, Lamparter J, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width Assessment With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Performs Better Than Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy in Discriminating Early Glaucoma Patients From Control Subjects. **J Glaucoma.** 2017 Jan;26(1):27-33
102. Reis ASC, Zangalli CES, Abe RY, Silva AL, Vianna JR, Vasconcellos JPC, Costa VP. Intra- and interobserver reproducibility of Bruch's membrane opening minimum rim width measurements with spectral domain optical coherence tomography. **Acta Ophthalmol.** 2017 Nov;95(7):e548-e555.

103. Li R, Wang X, Wei Y, Fang Y, Tian T, Li M, Cai Y, Pan Y. Structure-function relationship between Bruch's membrane opening-minimum rim width and perimetry in open-angle glaucoma subtypes. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**. 2020 Mar;258(3):595-605.
104. Yusof AMZ, Othman O, Tang SF, Hassan MR, Din NM. Diagnostic evaluation of optical coherence tomography parameters in normal, preperimetric and perimetric glaucoma patients. **Int J Ophthalmol**. 2022 Nov 18;15(11):1782-1790.
105. Danthurebandara VM, Sharpe GP, Hutchison DM, Denniss J, Nicolela MT, McKendrick AM, Turpin A, Chauhan BC. Enhanced structure-function relationship in glaucoma with an anatomically and geometrically accurate neuroretinal rim measurement. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 2014 Dec 11;56(1):98-105.
106. Pollet-Villard F, Chiquet C, Romanet JP, Noel C, Aptel F. Structure-function relationships with spectral-domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer and optic nerve head measurements. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 2014;55(5):2953-2962.
107. Awe M, Khalili-Amiri S, Volkmann IR, Junker B, Framme C, et al. Bruch's membrane opening minimum rim width: Correlation and diagnostic accuracy in comparison to peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. **Ophthalmology**. 2019 Jan;116(1):33-42.
108. Heindl Ludwig M. MD, et al. The Optimal Diameter for Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement by SD-OCT in Glaucoma. **Journal of Glaucoma** 27(12):p 1086-1093, December 2018.
109. Brusini P, Johnson CA. Staging functional damage in glaucoma: review of different classification methods. **Surv Ophthalmol**. 2007 Mar-Apr;52(2):156-79.)
110. Gmeiner JM, Schrems WA, Mardin CY, Laemmer R, Kruse FE, Schrems-Hoesl LM. Comparison of Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Early Glaucoma Assessment. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 2016 Jul 1;57(9):OCT575-84. 94
111. Chauhan BC, O'Leary N, AlMobarak FA, Reis ASC, Yang H, Sharpe GP, et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. **Ophthalmology**. 2013 Mar;120(3):535-543.
112. Enders P, Adler W, Kiessling D, Weber V, Schaub F, Hermann MM, Dietlein T, Cursiefen C, Heindl LM. Evaluation of two-dimensional Bruch's membrane opening minimum rim area for glaucoma diagnostics in a large patient cohort. **Acta Ophthalmol**. 2019 Feb;97(1):60-67.
113. Schulze A, Lamparter J, Pfeiffer N, Berisha F, Schmidtman I, Hoffmann EM. Diagnostic ability of retinal ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, and optic nerve head measurements by Fourier-domain optical coherence tomography. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**. 2011;249(7):1039-1045.
114. Gardiner SK, Boey PY, Yang H, Fortune B, Burgoyne CF, Demirel S. Structural Measurements for Monitoring Change in Glaucoma: Comparing Retinal Nerve Fiber Layer Thickness With Minimum Rim Width and Area. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 2015 Oct;56(11):6886-91.
115. Reznicek L, Burzer S, Laubichler A, Nasser A, Lohmann CP, Feucht N, Ulbig M, Maier M. Structure-function relationship comparison between retinal nerve fibre layer and Bruch's membrane opening-minimum rim width in glaucoma. **Int J Ophthalmol**. 2017 Oct 18;10(10):1534-1538.
116. Enders P, Schaub F, Hermann MM, Cursiefen C, Heindl LM. Neuroretinal rim in non-glaucomatous large optic nerve heads: a comparison of confocal scanning laser tomography and spectral domain optical coherence tomography. **Br J Ophthalmol**. 2017 Feb;101(2):138-142.
117. Enders P, Adler W, Schaub F, Hermann MM, Dietlein T, Cursiefen C, Heindl LM. Novel Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Area Equalizes Disc Size Dependency and Offers High Diagnostic Power for Glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 2016 Dec 1;57(15):6596-6603.
118. Englmaier VA, Storp JJ, Leclaire MD, Lahme L, Brücher VC, Biermann J, Diener R, Eter N. Accuracy of Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma diagnosis depending on optic disc size. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**. 2024 Jan 19.

119. Enders P, Schaub F, Adler W, Nikoluk R, Hermann MM, Heindl LM. The use of Bruch's membrane opening-based optical coherence tomography of the optic nerve head for glaucoma detection in microdiscs. **Br J Ophthalmol.** 2017 Apr;101(4):530-535.
120. Cho HK, Park JM, Kee C. Effect of optic disc size on correlation between Bruch's membrane opening-minimum rim width and peripapillary retinal nerve fibre layer thickness. **Eye (Lond).** 2019 Dec;33(12):1930-1938.)
121. Kromer R, Spitzer MS. Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width Measurement with SD-OCT: A Method to Correct for the Opening Size of Bruch's Membrane. **J Ophthalmol.** 2017;2017:8963267.



EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 15.03.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Normal, oküler hipertansiyon ve açık açılı glokom hastalarında bruch membran açıklığı-minimum rim genişliğinin karşılaştırılması			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Halit Oğuz- Dr Mustafa Davas			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göz Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İN VİTRO TIBBİ TANİ CİHAZLARI İLE YAPILAN PERFORMANS DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARI	☐			
	İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA	☒			
	RETROSPEKTİF	☐			
	TEK MERKEZ	☒			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0156	Tarih: 15.03.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı: Dr. Sadık ÖNER
İmza: [İmza]

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.03.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Normal, oküler hipertansiyon ve açık açılı glokom hastalarında bruch membran açıklığı-minimum rim genişliğinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

İmza:  Şükrü Sadık ÖNER
Tarih: 15.03.2023

EK-2: Orijinallik Beyan Formu

NORMAL, OKÜLER HİPERTANSİYON VE PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM HASTALARINDA BRUCH MEMBRAN AÇIKLIĞI-MİNİMUM RİM GENİŞLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	% 10	% 4	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 2
3	www.todnet.org İnternet Kaynağı	% 1
4	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	% 1
6	glokomkatarakt.dergisi.org İnternet Kaynağı	% 1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1