

**TC
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GLOKOMLU VE NORMAL BİREYLER ARASINDA
MAKÜLA VOLÜMÜ KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hilal ESER ÖZTÜRK**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İhsan ÖGE**

Samsun – 2009

Göz hekimi olma yolunda aldığım eğitim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım; başta tez danışmanım Prof. Dr İhsan Öge olmak üzere , Prof. Dr. Dilek Erkan'a Prof. Dr Nurşen Arıtürk'e , Prof. Dr. Yüksel Süllü'ye , Prof. Dr. Hakkı Birinci'ye , Doç.Dr. İnci Güngör'e , Doç. Dr. Ümit Beden'e ve Doç. Dr. Barış Sönmez'e ,

*İstatistik analizlerindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Yüksel Bek'e
Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,
Tüm hemşire ve sağlık personelimize,
Basım aşamasındaki yardımlarından ötürü Adem Kaya 'ya ve
Destekleri için anneme, babama, eşime ve kızıma teşekkür ediyorum.*

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfa No</u>
Teşekkür	I
İçindekiler	II
Kısaltmalar	III
Şekiller ve Tablolar	IV
Özet	V
Abstract	VI
1.Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. OSB ve RSLT anatomisi	2
2.2. Glokomatöz optik nöropati	4
2.3. Glokomatöz optik sinir hasarı teorileri	4
2.4. Optik sinir başı muayene yöntemleri	5
2.5. Optik sinir başının klinik görünümü	5
2.6. OSB ve RSLT'nın kantitatif değerlendirilmesi	7
2.6.1. Fundus fotoğrafları	8
2.6.2. Stereofotoğraflar	9
2.6.3. Rasterstereografi	9
2.6.4. Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy	10
2.6.5. Heidelberg Retina Tomografisi	10
2.6.6. Confocal Scanning Laser Polarimetry	11
2.6.7. Retinal Thickness Analyzer (RTA)	12
2.6.8. Optik Koherens Tomografi	12
2.6.8.1. OSB OKT'si	14
2.6.8.2. RSLT OKT'si	14
2.6.8.3. RSLT'nı etkileyen faktörler	15
2.6.8.4. Taramanın yerleşimi ve uygunluğu	16
3. Gereç ve Yöntem	19
4. Bulgular	22
5. Tartışma	28
6. Sonuç	33
7. Kaynaklar	34

KISALTMALAR

AUROC: The Area Under The Receiver Operating Characteristic

C/D : Cup/Disk oranı

cSLO : Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy

GDx : Nerve Fiber Analyzer

HRT : Heidelberg Retina Tomografisi

ILM : İç Limitan Membran

LTS : Laser Tomographic Scanner

OKT : Optik Koherens Tomografi

ONHA : Optic Nerve Head Analyzer

OSB : Optik Sinir Başı

RGH : Retina Ganglion Hücresi

RNFL : Retina Nerve Fiber Layer

ROC : The Receiver Operating Characteristic

RPE : Retina Pigment Epiteli

RSD : Ranked Segment Distribution

RSLT : Retina Sinir Lifi Tabakası

RTA : Retinal Thickness Analyzer

ŞEKİLLER

Şekil 1 : OKT'nin çalışma prensibi

Şekil 2 : Maküler tarama segmentleri

Şekil 3 : Maküla volümünün evrelere göre değişimi

Şekil 4 : Ortalama RSLT kalınlığının evrelere göre değişimi

Şekil 5 : C/D oranının evrelere göre değişimi

Şekil 6 : Maküla volümü, ortalama RSLT kalınlığı, C/D oranı ve maküla kalınlığı ölçümlerinin ROC eğrileri

Şekil 7 : Hasta grubu ve kontrol grubunda yaş ile maküla volümü değişikliği

TABLolar:

Tablo 1 : Demografik özellikler

Tablo 2 : Tüm evreler ve kontrol grubunda OKT sonuçları

Tablo 3 : Maküla volümü, maküla kalınlığı, C/D oranı ve ortalama RSLT kalınlığına ait duyarlılık ve özgüllük değerleri.

Tablo 4 : Hacim parametreleri, RSLT ve OSB parametrelerinin AUROC değerleri

ÖZET

Amaç : Glokomatöz hasarın maküla volümü üzerine etkisini ve glokom tanısı ve takibinde kullanımını araştırmak.

Gereç ve Yöntem : Ekim 2008 ve Ağustos 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı glokom biriminde muayene edilen 50 glokom hastasının 93 gözü ve yine bu tarihler arasında poliklinik muayenesine gelen glokomu olmayan 50 gönüllü bireyin 97 gözü çalışmaya dahil edildi. Glokomlu gözler erken evre glokom (74 göz), orta evre glokom (9 göz) ve ileri evre glokom (10 göz) olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalara Optik Koherens Tomografi (OKT) ile optik sinir başı (OSB) , peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığı ve maküla volümü ölçümleri yapıldı. Maküla volümünün glokomun varlığı ve evresi ile ilişkisi incelendi ve diğer OKT parametreleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler normal dağılışa sahip değişkenler için Student-t test, normal dağılışa sahip olmayan değişkenler için Many-Whitney-U test uygulanarak yapıldı. Evrelere göre analizler Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. Tüm parametrelerin glokom tanısında duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek için ROC analizi yapıldı.

Bulgular : Maküla volümü glokomun tüm evrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalmış olarak bulundu. Aynı şekilde RSLT ve OSB parametrelerindedeki evre ile ilişkili olarak anlamlı değişiklikler tespit edildi. ROC analizleri sonucu elde edilen AUROC değerleri karşılaştırıldığında en yüksek değerler OSB parametrelerine aitken bunları RSLT kalınlığı ve maküla volümü izledi.

Sonuç : OKT ile maküla volümü analizi glokomun bilinen yapısal defektlerini göstermede objektif ve kantitatif veriler sağlar. Ancak tanısız gücünün OSB ve RSLT değerlendirmesinin biraz altında kalıyor olması glokomun tanı ve takibinde tek başına maküla volümünün kullanılmasını kısıtlamaktadır. Maküla analizinin optik sinir başı değerlendirmesine olabilecek üstünlükleri göz önüne alındığında, maküla volümünün glokomun değerlendirilmesinde OSB ve peripapiller RSLT kalınlığı ölçümleri ile birlikte kullanılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

ABSTRACT

Objective : To investigate the effect of glaucomatous damage on the macular volume and the use macular volume in the diagnosis and follow up the glaucoma.

Materials and method: Ninety three eyes of 50 glaucoma patients who were examined in the Ondokuz Mayıs University , Ophthalmology department between October 2008 and August 2009 and 97 eyes of 50 volunteers without glaucoma who refer to the department for the examination between the same periods were included in the study. Glaucomatous eyes were divided into three groups as early stage glaucoma (74 eyes), middle stage glaucoma (9 eyes) and advanced stage glaucoma (10 eyes). The measurments of optic nerve head (ONH), retina nerve fiber layer (RNFL) thickness and macular volume were performed with Optical Coherence Tomography (OCT). The relationship between the macular volume and the presence and stage of glaucoma was investigated. The findings were compared with the other OCT parameters. Student-t test was employed in the statistical analysis of the variables with normal distribution. Many-Whitney-U test was employed in the statistical analysis the other variables. Analysis in accordance with the stages was made via Kruskal-Wallis variance analysis. ROC analysis was performed to determine sensitivity and specifity of all the parameters in the diagnosis of glaucoma.

Findings: It has been found out that macula volume decreased in all the stages of glaucoma significantly in comparison with the control group. Similarly, significant alterations were detected in the parameters of RNFL and ONH. When the values of AUROC as a result of ROC analysis were compared, the highest values belong to ONH parameters followed by the thickness of RNFL and macular volume, respectively.

Results: Macular volume analysis with OCT offers objective and quantitative data so as to show the known structural defects of glaucoma. However that its diagnostic capacity is slightly behind the measurements of ONH and RNFL restricts the use of macular volume alone in the diagnosis and the folow up of glaucoma. When the superiority of macular analysis to ONH analysis is taken into consideration, a combination of macular volume values , ONH values and RNFL thickness values in the evaluation of glaucoma will be an appropriate approach.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom risk faktörlerinden biri göz içi basıncı artışı olan, görme alanında kayıp ile seyreden, körlükle sonuçlanabilen ilerleyici bir optik nöropatidir.

Görülme sıklığında yaş ile artış olmakla birlikte kırk yaş üzerinde yaklaşık olarak % 2'dir. Artmış göz içi basıncı, yaş, ırk, kornea kalınlığı ve ailede glokom hastalığı varlığı bilinen en önemli risk faktörleridir.

Hastalığın belki de en ürkütücü yanı çoğunlukla belirti vermeden sinsice ilerlemesi ve son dönem hastalığa gelindiğinde dahi santral görmenin korunmuş olabilmesi sebebiyle hasta tarafından algılanmasının zor olabilmesidir.

Glokomun seyri boyunca görmede meydana gelen fonksiyonel kaybı perimetri ile tespit etmek mümkündür. Ancak herhangi bir saptanabilir görme alanı kaybı meydana gelmeden önce önemli oranda hücre kaybının gerçekleşmiş olması hekimleri glokomun daha erken tanısını sağlayabilecek yeni yöntemleri araştırma yoluna itmiştir.

Glokomda asıl patoloji ganglion hücrelerinde meydana gelen kayıptır. Bu ilerleyici kayıp RSLT'da defektler ve OSB'da meydana gelen değişiklikler ile kendini gösterir ki bu yapısal değişikliklerin meydana gelmesi fonksiyonel kayıptan çok daha öncesine tekabül eder.

OKT bu yapısal defektleri göstermede son derece faydalı olan non invazif, non kontakt, yüksek çözünürlüklü bir görüntüleme sistemidir.

OKT ile ölçülen peripapiller RSLT kalınlığı ve OSB parametrelerinin glokomun tanı ve takibinde kullanımına ait literatürde çok sayıda yayın bulunmaktadır.

Bizim amacımız maküler bölgede ganglion hücrelerinin fazla sayıda bulunması ve daha büyük olması sebebiyle glokomatöz hasardan etkileniyor olduğu düşüncesinden yola çıkarak, OKT ile değerlendirilen maküla volümü değişiminin glokomun tanısı ve takibinde kullanımını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Optik sinir ve retina sinir lifi tabakası anatomisi

Glokom, primer risk faktörlerinden biri göz içi basıncı artışı olan, görme alanı kaybıyla seyreden ilerleyici optik nöropatidir.

Optik sinir nörosensöryal retina ile lateral genikulat cisim arasındaki nöral bağlantıdır. Optik sinirinin normal ve patolojik görünümünün anlaşılması bizlere glokomun tespitinde ve takibinde yarar sağlayacaktır. Optik sinir nöral doku, glial doku, ekstrasellüler matriks ve kan damarlarından oluşur.

Retina sinir liflerinin optik diske girerken izlediği yolu bilmek glokomdaki görme alanı kayıplarının optik sinir çanaklaşması ile ilişkisini ortaya çıkarmada önemlidir. Maküladan çıkan sinir lifleri, mekik şeklinde bir alan oluşturarak optik sinir başına doğru düz bir seyir gösterir. Nazal retinadan çıkan lifler nispeten düz bir yol izleyerek optik sinire ulaşırlar. Temporal kadrandan gelen sinir lifleri optik sinir başına ulaşmak için papillomaküler demet etrafından dolanarak arkuat bir yol takip eder. Arkuat sinir lifleri glokomatöz hasara çok daha duyarlıdır. Bu yatkınlık glokomda arkuat görme alanı defektlerinin sıklıkla görülmesini açıklar. Retina sinir liflerinin optik sinir başına girişinde dikkati çeken bir diğer nokta da fundusun periferinden gelen liflerin sinir lifi tabakasının derininde, optik sinire yakın bölgelerden gelen liflerin ise yüzeyde seyrediyor olmasıdır.

Ön optik sinir 4 kısma ayrılabilir:

1-yüzeyel sinir lifleri bölgesi

2-prelaminar bölge

3-laminar bölge

4-retrolaminar bölge.

Yüzeyel sinir lifi bölgesi, yüzeyel retinadan optik sinirin nöronal komponentine geçişte retina gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşur. Sinir lifi tabakası yeşil filtreler kullanılarak oftalmoskop ile görülebilir. Sinir lifi tabakasının hemen arkasında peripapiller koroide komşu olan prelaminar bölge mevcuttur. Daha arkada sinir liflerinin skleral kılıfa geçişine izin veren fenestralar içeren bir yapı olan lamina cribrosanın oluşturduğu laminar bölge yer alır. En son olarak lamina cribrosanın

arkasında uzanan aksonal myelinizasyonun başladığı ve santral sinir sisteminin leptomeninkslerinin çevrelediği retrolaminar bölge yer alır.

Lamina cribrosa bağ dokusu ve elastik liflerin oluşturduğu porları olan bir tabakadır. Bu tabaka optik sinirin ana desteğini sağlar. Optik sinir geçişinin yanı sıra daha büyük santral porlar santral retinal arter ve venin geçişine izin verir. İnferiyor ve superiorda yer alan porlar nazal ve temporaldekilere oranla daha büyüktür. Bu durumun glokomatöz optik nöropatinin gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Lamina kribroza optik sinir başı çukurluğunun tabanında oftalmoskopa bakıldığında sıklıkla görülebilir.

Anterior optik sinirin arteriyel beslenmesi posterior siliyer arterler vasıtasıyla oftalmik arterin dallarından gelir. Tipik olarak 2-4 posterior siliyer arter globa girmeden önce 10-20 kısa posterior siliyer artere bölünür. Posterior siliyer arterler kısa posterior siliyer arterleri vermeden önce sıklıkla medial ve lateral gruplara ayrılır. Kısa posterior siliyer arterler anterior optik diskin çoğunu olduğu kadar peripapiller koroidi de beslerler. Sıklıkla perinöral sklerada Zinn-Haller arter halkası mevcuttur. Santral retinal arter globun yaklaşık 10-15mm arkasında optik sinire girer ve santral retinal ven ile birlikte sinirin ortasında seyreder.

Yüzeyel sinir lifi tabakası santral retinal arterden çıkan retinal arteriyollerden beslenir. Bu küçük damarlar peripapiller sinir lifi tabakasından başlayarak optik sinir başının merkezine doğru ilerler ve epipapiller damarlar olarak adlandırılır. Bu damarların kapiller dalları disk sınırındaki retinal kapillerlerle devam eder fakat aynı zamanda optik diskin prelaminar kapillerleri ile anastomoz yaparlar. Temporal sinir lifi tabakasının beslenmesine eğer mevcut ise siliyoretinal arter katkıda bulunabilir.

Prelaminar bölge kısa posterior siliyer arterlerin direk dalları ile ve eğer varsa Zinn-Haller halkasının direk dalları ile beslenir. Zinn-Haller halkasının iyi gelişmiş olduğu gözlerde arteriyel dallar hem prelaminar hem de laminar bölgeyi besler. Lamina kribrosa aynı prelaminar bölge gibi kısa posterior siliyer arterlerin dallarından veya Zinn-Haller halkasının dallarından kan alır.

Retrolaminar bölge kısa posterior siliyer arter dallarından ve pial arteriyel dallardan beslenir. Pial arterler ya optik sinire girmeden önce santral retinal arterden ya da daha önde kısa posterior siliyer arterlerin dallarından çıkar. Santral retinal arter retrolaminar bölgede birkaç küçük intranöral dal verebilir.

Anterior optik sinirde dört anatomik bölgenin her birinin zengin kapiller yatağı anatomik olarak birleşiktir. Anterior optik sinirin venöz drenajını santral retinal ven sağlar. Prelaminar, laminar ve retrolaminar bölgelerin drenajı da santral retinal ven veya dalları vasıtasıyla gerçekleşir.¹⁻³

2.2. Glokomatöz optik nöropati

Glokomatöz optik nöropati, glokomun tüm formlarının ana unsurudur. Histolojik olarak erken glokomatöz çanaklaşma aksonların, kan damarlarının ve glial hücrelerin kaybından oluşur. Doku kaybı lamina kribrosa seviyesinde başlar gibi gözükmemektedir. Diskin üst ve alt pollerinde daha aşıkardır. Yapısal optik sinir değişiklikleri tespit edilebilen fonksiyonel kayıplardan önce görülür. Daha ileri glokomlarda doku yıkımı kribriiform düzlemin arkasına ilerler ve lamina geriye doğru kavis yapar. Optik sinir başında ekskavasyon oluşur.²

2.3. Glokomatöz optik sinir hasarı teorileri

Glokomatöz optik nöropatinin gelişimi muhtemelen hem intrinsek hem ekstrinsek çeşitli faktörlerden kaynaklanır. Yüksek göz içi basıncı pek çok bireyde glokomatöz optik nöropatinin gelişiminde önemli rol oynar ve en önemli risk faktörüdür.

Glokomatöz optik nöropatinin gelişimini açıklamak için iki teori ortaya atılmıştır: mekanik teori ve iskemik teori. Mekanik teori retina ganglion hücrelerinin ölümüyle sonuçlanan aksoplazmik akımın kesilmesi ve lamina kribrosanın distorsiyonu ile anterior optik sinirin destek yapıları ve aksonal liflerin direkt kompresyonunun önemini vurgulamıştır. İskemik teori azalmış optik sinir perfüzyonundan kaynaklanan nöron içi iskeminin gelişim potansiyeline odaklanmıştır. Bu perfüzyon azalması sinirin kan akımına göz içi basıncının etkisinden veya optik sinirde intrinsek süreçten kaynaklanabilir.

Vasküler otoregülasyonun bozulması perfüzyonun azalmasına ve sinir hasarına katkıda bulunur. Optik sinir damarları göz içi basıncı ve kan basıncı varyasyonlarından bağımsız olarak kan akımını sürdürebilmek için tonusunu artırır veya azaltır. Vasküler otoregülasyonda bir bozukluk artmış göz içi basıncı durumunda optik sinir kan

akımında azalmayla sonuçlanabilir veya sistemik hemodinamiklerdeki değişiklikler göz içi basıncı normal olsa da perfüzyon yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Glokomatöz optik nöropatiye ilişkin yeni düşünce hem mekanik hem de iskemik faktörlerin hasara katkıda bulunduğu yönündedir. Glokomlar heterojen bir hastalık grubudur ve glokomatöz optik nöropatide görülen hücre ölümüne pek çok faktör aracılık ediyor olabilir. Glokomatöz optik nöropatide potansiyel role sahip olabileceği düşünülen eksitotoksisite, apoptosis, nörotrofin yoksunluğu, iskemi ve otoimmünite gibi faktörlerin etkisi üzerine araştırmalar devam etmektedir.¹⁻³

2.4. Optik sinir başı muayene yöntemleri

Optik disk direkt oftalmoskop, indirekt oftalmoskop veya arka kutup lensi kullanılarak yarıklı lamba biyomikroskopisi ile muayene edilebilir. Direkt oftalmoskop küçük pupilladan optik disk görüntüsünü sağlayabilir. Ek olarak yeşil filtre kullanıldığında arka kutbun sinir lifi tabakasının tespiti mümkün olabilir. Fakat direkt oftalmoskop optik sinir topografisindeki ince değişiklikleri tespit etmek için yeterli stereoskopik ayrıntıyı sağlamaz.

İndirekt oftalmoskop küçük çocuklarda, koopere olmayan hastalarda, yüksek myop bireylerde ve ortam opasitesi olan bireylerde optik disk muayenesinde kullanılır. İndirekt oftalmoskop ile optik disk çanaklaşması tespit edilebilir fakat genelde optik disk çanaklaşması ve solukluğu biyomikroskopik metodlara oranla daha az görülür. Büyütme küçük ve lokalize defektlerin tespitinde sıklıkla yetersizdir. Bu sebeple indirekt oftalmoskopi rutin muayenede tercih edilmemektedir.

Glokomun tanısı için muayene metodlarının en iyisi arka kutup kontakt lensi veya 60-78-90 D lensler ile kombine yarıklı lamba biyomikroskop muayenesidir. Slit ışığı, diffüz aydınlatmaya kıyasla optik sinir başındaki küçük değişikliklerin tespitinde daha kullanışlıdır. Bu sistem, yüksek büyütme, mükemmel aydınlatma ve stereoskopik görüntü sağlar. Biyomikroskopik teknikler bir miktar hasta uyumu ve orta dereceli pupil büyüklüğü gerektirir.^{2,3}

2.5. Optik sinir başının klinik görünümü

Optik sinir başı veya optik disk genellikle yuvarlaktır veya hafifçe oval şekillidir ve merkezi çanaklaşma içerir. Çanaklaşma ve disk sınırı arasındaki doku nöral rim veya

nöroretinal rim olarak adlandırılır. Normal bireylerin nöroretinal rimi göreceli olarak uniform genişliktedir ve turuncudan pembeye değişen bir renktedir. Fizyolojik çukurluğun boyutu gelişimsel olarak belirlenir ve diskin boyutu ile ilişkilidir. Çanaklaşma /disk (Cup/disc, C/D) oranı yaşla birlikte hafifçe artar.⁴⁻⁷ Siyahlarda ortalama disk alanı ve C/D oranı beyazlara göre daha fazladır.⁸⁻¹⁰ Aynı şekilde yüksek myop bireylerin de gözleri, diskleri ve çanaklaşmaları da emetrop bireylerden ve hipermetroplardan büyüktür.¹¹ Optik diskin glokomatöz çanaklaşmasını fizyolojik çanaklaşmadan ayırmak zor olabilir. Glokomatöz optik nöropatinin erken değişiklikleri çok ince olabilir.

- Çanaklaşmanın jeneralize genişlemesi
- Çanaklaşmanın fokal genişlemesi
- Yüzeysel kıymık tarzı hemorajiler
- Sinir lifi tabakası kaybı
- Nöroretinal rimin incelmesi
- Damar değişiklikleri
- Asimetrik çanaklaşma
- Peripapiller atrofi

Çanaklaşmanın jeneralize genişlemesi glkomda saptanan en erken değişiklik olabilir. Diskin eski fotoğrafları olmadıkça bu genişlemeyi anlamak zor olabilir. Hastanın her iki diskini karşılaştırmak kullanışlı olabilir çünkü normal bireylerde disk asimetrisi nadirdir. Normal bireylerin %5 kadarının C/D oranı 0.6'dan büyük olsa da vertikal C/D oranı normalde 0.1-0.4 arasındadır. C/D oranı asimetrisinin 0.2'den fazla olması normal bireylerin %1'inden azında görülür.¹² Bu asimetri belki de disk boyutu ile ilişkili olabilir. Fizyolojik çanaklaşmanın büyüklüğü ailesel bir özellik olabilir ve yüksek myoplarda görülebilir. Yüksek myopik bireylerin globuna optik sinirin oblik girişi optik sinir başının tilt görünümüne sebep olabilir.¹¹

Çanaklaşmanın fokal genişlemesi lokalize çentiklenme veya nöroretinal rimin daralması olarak görülür. Erken glokomatöz optik nöropatide fokal atrofi tipik olarak diskin superior ve inferior kutbunda meydana gelir.^{11, 13-17} Çanaklaşmanın genişlemesi ve fokal çentiklenmenin gelişmesiyle nöroretinal rimde incelme görülebilir.^{15, 18} Normal gözlerde bile laminadaki trabekülasyonlar veya porlar fizyolojik çanaklaşmanın

tabanında grimsi noktalar olarak görülebilir. Santral retinal arter ve santral retinal venin nazalizasyonu sıklıkla görülür.

Kıymık tarzı hemorajiler disk yüzeyinin üzerinde veya yanında görülür.¹⁹⁻²¹ Glokom hastalarının yaklaşık üçte birinde görülür. Hemorajiler tipik olarak birkaç hafta veya ay devam eder ve sıklıkla nöroretinal rimin lokalize çentiklenmesini ve görme alanı kaybını takip eder.²²⁻²⁴ Normal tansiyonlu bireylerde çok daha sık görülür.²¹ Optik disk hemorajileri görme alanı gelişimi veya progresyonu için önemli bir prognostik faktördür ve detaylı bir değerlendirme ve takip gerektirir.²⁵

Normal bir gözde sinir lifi tabakası aksonları yeşil filtre yardımı ile görülebilir.²⁶ ²⁷ Nöroretinal rimden peripapiller retina çevresine uzanan sinir lifi tabakası, akson demetleri tarafından oluşturulan ince çizgiler olarak görülür. Glokomatöz optik nöropatinin progresyonuyla sinir lifi tabakası inceler ve daha az görünür hale gelir. Kayıp diffüz veya lokalize olabilir. Fokal anormallikler yarık benzeri oyukları ve kama defektleri içerir. Diffüz sinir lifi kaybı fokal defektlere göre daha sıktır ancak görmek daha zordur.

Sinir lifi kaybının erken dönemlerinde sıklıkla çanaklaşmada artış olmadan önce mevcut nöroretinal rim dokusu daha translusent olarak gözlenebilir. Bu en iyi şekilde biyomikroskopide görülebilir.

Sinir lifi kaybı devam ettiği için progresif kollaps ve kalan sinir liflerinin sıkışmasıyla çanaklaşma genişlemeye başlar. Bu durumda nöroretinal dokuda kollaps olur, damar değişiklikleri sıklıkla gözlenebilir. Kollabe nöroretinal rim dokusunun üzerindeki kan damarları askıya alınmış gibi görünür.

Peripapiller atrofi glokomatöz gözlerde sıklıkla gözlenir ve glokomdan etkilenmemiş insanlara göre daha geniştir.²⁸⁻³¹ Atrofinin lokalizasyonu sıklıkla görme alanı defektinin pozisyonu ile ilişkilidir.³² Glokomatöz hasarın daha az spesifik bulguları damarların nazalizasyonu ve peripapiller retina damarlarında daralmadır. İlerlemiş hasarla çanaklaşma daha da soluklaşır ve belirgin olarak ekskavasyona uğramıştır.

2.6. Optik sinir başı ve retina sinir lifi tabakasının kantitatif değerlendirilmesi

1850'den beri optik sinir başının görünümü glokomun değerlendirilmesinde kritik olarak tanımlanmıştır. Fakat optik diskin değerlendirilmesi tamamıyla subjektiftir ve

gözlemciden gözlemciye ve hatta gözlemcinin kendisinde bile farklılıklar çok fazladır. Bu sebeple optik diskin ve retina sinir lifi tabakasının objektif ve güvenilir ölçümlerine ihtiyaç olduğu aşikardır.³

Son yıllarda meydana gelen hızlı teknolojik gelişmeler sayesinde, retina ve optik disk üzerinde glokomun sebep olduğu morfolojik değişiklikleri derecelendirmek için sistemler ve metodlar üzerinde araştırmalar yoğunlaşmıştır.

Yeni geliştirilen cihazların yardımıyla optik disk çukurluğunun miktarı ve derinliği ve nöroretinal rimin kalınlığının belirlenmesiyle, optik disk analizi ve peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı ölçümü mümkün olmuştur. Özellikle peripapiller sinir lifi tabakası kalınlığı glokom çalışmalarında büyük yarar sağlamıştır. Glokomatöz perimetrik hasarı olan hastaların % 60 'ında defektin başlangıcından 6 yıl önce sinir lifi tabakasında değişikliklerin başladığının kanıtlanması, glokomun erken tanı ve takibinde sinir lifi tabakası kalınlığının önemini ortaya çıkarmıştır.

Glokomun tanısı ve takibinde kullanılan cihazları iki başlık altında incelemek doğru olacaktır.

-Optik sinir başını değerlendiren cihazlar:

Fundus fotoğrafları,

Glaucoma-Scope,

HRT,

Confocal scanning laser ophthalmoscope (cSLO)

OKT

-Retina sinir lifi tabakasını değerlendiren cihazlar:

OKT,

HRT,

GDx

RTA'dır.³

2.6.1. Fundus fotoğrafları

Optik sinir başının en kaliteli fundus fotoğraflarının bile klinik değeri oldukça sınırlıdır.³³ Optik sinir başı topografisinin ve solukluğunun ve retina sinir lifi tabakasının kalınlığının kantitatif analizinin değerlendirilmesi son derece önemlidir.

Optik diskin hem kontur hem de solukluk analizi için prototip geliştiren Dr. Bernard Schwartz bilgisayarlı optik sinir başı analizi konseptinin öncüsü olmuştur.³⁴

2.6.2. Stereofotoğraflar

Stereopsisin temel prensiplerini kullanan ilk cihazlar kontur çizgilerini ve üç boyutlu kontur haritalarını oluşturmak için kullanılmıştır. Bu kategorideki ticari cihazlar ‘Rodenstock Optic Nerve Head Analyzer (ONHA),³⁵⁻³⁷ ‘Topcon Imagenet’³⁸ ve ‘Humphrey Retinal Analyzer’dır.³⁹ ‘Topcon Imagenet’ ve ‘Humphrey Retinal Analyzer’ stereo görüntülerin mevcut yapıları arasındaki farklılığı ölçerken ONHA görüntü disparitesini ölçmek için disk üzerine gönderilen ışık şeridini kullanır. ‘Stereokronoskopi’ farklı zamanlarda alınan disk fotoğraflarında küçük değişiklikleri tespit etmek için stereoskopik prensipleri kullanır.⁴⁰⁻⁴² Çanaklaşmada herhangi bir progresyon olduğunda üst üste konulan fotoğraflardaki çanaklaşmanın sınırının farklılığı stereoskopik etki oluşturur. Bu sistemin bir modifikasyonu olan ‘spinokronometri’, iki fotoğrafta oluşturulan değişiklikleri ölçmek için ‘stereoplotter’ kullanır.⁴³ Seri fundus fotoğraflarındaki farklılıkları bulmada diğer modifikasyonlar bir fotoğraftan diğerine geçiş esnasındaki titreşim analizini ve iki fotoğraf arasındaki fark bölgelerinin elektronik olarak çıkarılmasını içerir.

Kalorimetrik ölçümler optik sinir başı renk yoğunluğunun değişimini tespit etmeye çalışır.^{42,44} Aydınlatılan optik sinir başının rölatif parlaklığının kantitatif değerlendirilmesi amacıyla bir fotoğraf tekniği geliştirilmiştir.

2.6.3. ‘Rasterstereografi’

Diğer bir teknoloji olan ‘rasterstereografide’, disk ve peripapiller retina üzerine sabit bir açıyla horizontal karanlık/aydınlık çizgi çiftleri gönderilir ve bilgisayar raster paterndeki çizgilerin video görüntülerini tarar. Raster bir taraftan bir tarafa ve üstten alta hareket eden bir tarama paternidir ki aynı tarama paterni konfokal lazer taramada da kullanılır. Çizgiler optik disk veya retina yüzeyinin derinliği veya yüksekliği ile orantılı olarak yön değiştirdiği için bilgisayar algoritmi bu değişiklikleri dönüştürerek topografik harita oluşturabilir.

Rasterstereografi prensibini kullanan görüntü analizatörü ‘Glaucoma-Scop’ optik sinir başına paralel şeritler halinde infrared’e yakın ışık gönderir. Bilgisayar referans

düzlemindeki derin ölçümlerin alındığı noktadaki verileri analiz eder. Ölçümlerin başlangıcında gerçek derinlik ölçümleri sağlanır. Takip çalışmaları sadece bazal değerden 50µ'dan daha fazla olan değişiklikleri gösterir.

Uygunluğuna, tekrarlanabilirliğine ve doğruluğuna rağmen bu aletler teknik olarak karmaşıklığı, boyutu, fiyatı ve geniş bir pupiller dilatasyon ve saydam ortam ihtiyacı gibi dezavantajları sebebiyle dünya çapında klinik kullanıma girememiştir.

2.6.4. 'Confocal scanning laser ophthalmoscopy' (CSLO)

Fundusun görüntülenmek istenilen alanı üzerinde tarama için odaklanmış lazer demeti kullanarak yüksek çözünürlükte görüntü elde eden bir tekniktir. Küçük bir ışık spotu fundus üzerine düşürülür ve yansıyan ışık bilgisayar monitörü üzerinde karşılıklı gelen piksellerin parlaklığını belirler. Kontrastı arttırmak için -saçılan ışığı elimine etmek amacıyla- bir pinhol veya konfokal açıklık fotodedektörün önüne yerleştirilir. Açıklık lazer fokusu ile birleşiktir ve elde edilen görüntü konfokal olarak adlandırılır. Konfokal açıklıktan alınan yansıyan ışıktan elde edilen anlık doku volümü voksel olarak adlandırılır ve daha küçük açıklık, daha küçük voksel ve daha yüksek görüntü çözünürlüğü anlamına gelir. Raster paternde lazerle fundus tarayarak iki boyutlu görüntü elde edilebilir. Dokunun derininde ardışık planlarda CSLO görüntü serileri elde edilirse bu üç boyutlu görüntü çizmek için kullanılabilir ve bu 'confocal scanning laser tomography' olarak adlandırılabilir.

Bu kategorideki cihazların prototipi 'Laser Tomographic Scanner' (LTS)'dir.^{45,46} LTS şu anda kullanım dışı olsa da benzer temel dizaynda yeni jenerasyon cihazlar geliştirilmiştir.

2.6.5. 'Heidelberg Retina Tomografisi'(HRT)

HRT II optik sinir başı morfolojisini değerlendirmek için, rutin klinik uygulamalarda kullanılmak üzere dizayn edilen tamamen otomatik bir cihazdır. Işık kaynağı olarak 675 nm diode lazer kullanır. İlk görüntü ilk retinal damarın yansıması üzerinde lokalize olur. Son görüntü optik sinir başı çukurluğunun en derin kısmının arkasındadır. Tarama derinliğinin her 1 mm'sinden 16 konfokal görüntü elde edilir ve böylece yüksek uzaysal çözünürlük sağlanır. Bilgisayar daha sonra 15 derece alan içinde 384*384 piksellik tek topografik görüntü elde etmek için verileri değerlendirir.

Hesaplanan görüntü daha sonra diskin morfometrik parametrelerinin kantitatif ölçümleri için kullanılır.

HRT yazılımı, peripapiller retinal yüzeye paralel ve papillomaküler dalda, retinal yüzeyin 50 mikron arkasında olacak şekilde bir referans planı otomatik olarak tanımlar. Bu tanımlamanın gerekçesi, glokom gelişimi boyunca papillomaküler hatta sinir liflerinin uzun süre intakt kalması ve bu lokasyonda sinir lifi tabakası kalınlığının yaklaşık 50 mikron olmasıdır. Referans planın altında lokalize tüm yapılar çanaklaşmayı oluşturur ve referans planının üzerinde ve kontur çizgisi arasındaki tüm yapılar nöroretinal rimi oluşturur. Retinal yüzey ile referans planı arasındaki mesafe retinal sinir lifi tabakasının ortalama kalınlığının ölçümünde kullanılır.

Normal ve anormal optik disk arasındaki farkı daha iyi ayırmak için, değerlendirilen optik disk ile normatif verilerinin karşılaştırılmasını sağlayan istatistiksel analiz programı HRT yazılımlarına eklenmiştir. Gözlerin her birini normal veya glokomlu olarak sınıflamada, parametrelerin her birinin kombinasyonunu kullanan ‘Multivariate analiz’ metodunun kullanılması önerilir.⁴⁷⁻⁵¹ HRT II’nin, nöroretinal rim alanının disk alanına oranını temel alarak optik sinir başı görünümünü ‘normal’ ‘borderline’ veya ‘normal sınırlar dışında’ şeklinde sınıflandırabileceği bildirilmiştir. (Moorfields regresyon analizi)⁵²

Glokomatöz değişiklikleri saptamada diğer bir metod derecelendirilmiş segment dağılım eğrisi (Ranked Segment Distribution, RSD) analizidir. Hastaların RSD eğrileri normal eğrilere karşı çizilir.⁵³

Glokom progresyonu, başlangıçta elde edilen üç görüntü ve takip muayenesinde elde edilen üç görüntünün kullanıldığı değişiklik olasılığı haritası hesaplanarak saptanır.

Diğer bir konfokal lazer tarayıcı olan ‘Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope’ (cSLO) optik diskin üç boyutlu topografileri kadar yüksek rezolüsyonlu ve iki boyutlu fundus görüntüleri elde etmek için kullanılır.⁵⁴⁻⁵⁶

2.6.6. ‘Confocal Scanning Laser Polarimetry’

‘Nevre Fiber Analyzer (GDx)’ RSLT kalınlığını ölçmek için ‘confocal scanning laser’ ve ‘polarimetri’ kavramlarını birleştirir.⁵⁷ RSLT’nin sinir liflerindeki paralel mikrotubullerden kaynaklanan çift-kırıcılıklı olduğu varsayımına dayanılır.^{58, 59} Polarize diode lazer ışığı (780nm) dokulara penetre olduğunda değişikliğe uğrar. Polarizasyon

durumundaki bu değişiklik retardasyon olarak adlandırılır ve retina sinir lifi kalınlığı ile doğrusal ilişki gösterir. Bilgisayar disk marjini etrafında konsantrik halkalar ile kalınlık verileri sağlar. Bu aletin ilk versiyonları olan NFA I ve NFA II geliştirilmiş ve GDx olarak bilinen şimdiki versiyon oluşturulmuştur. GDx hastaların verilerinin geniş normalize veri tabanı ile karşılaştırılmasını sağlar.

2.6.7. ‘Retinal Thickness Analyzer’ (RTA)

Retina kalınlığını ölçmede kullanılan diğer bir bilgisayarlı sistem RTA’dır. Retina üzerine lazer ışığı gönderir ve bir fundus kamera iç limitan membrandan (ILM) ve ışık retina pigment epiteline (RPE) ulaşana kadar tüm retinadan yansımaları görüntüler. Işık yoğunluk profili ILM’den RPE’e pik yansımaları kapsar ve retinanın kalınlığı bu iki pikin arasındaki mesafeden hesaplanır. RTA retina kalınlığını monitörize ettiği için glokom yönetiminde kullanılışlı olabilir^{60, 61}

2.6.8. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, oküler yapıların kesitlerinin görüntülerini sağlayan, non invazif, non kontakt, yüksek çözünürlüklü tanısal görüntüleme sistemidir. OKT ilk olarak 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından kullanıma sunulmuş, Schuman ve Puliafito tarafından klinik kullanım için geliştirilmiştir. İkinci jenerasyon aletler 2000 yılında ve 3. jenerasyon aletler 2002 yılında klinik kullanıma girmiştir.⁶²

OKT ‘nin çalışma prensibi ultrason ile benzerlik göstermektedir. OKT’de B-tarama ekografideki ses dalgaları yerine ışık enerjisi kullanılmaktadır. Işık fundus üzerine gönderilir ve düşük koherens interferometri ile farklı retina tabakalarından yansıyan ışınların gecikme zamanı tespit edilir. Bu süreç biri ölçümde kullanılan diğeri referans olan iki ışık demetinin analizini gerektirir. Süperluminesan diode tarafından oluşturulan ana ışık demeti Michelson interferometrenin yarı geçirgen aynası tarafından iki sekonder demete ayrılır. Retinaya gönderilen ışık yansımaları fiberoptik interferometre tarafından fark edilen referans ışık saçmaları ile interferans meydana getirir. Görüntüler aksiyel planda retina yüzeyinden koroide 10µm, transvers olarak ise 20µm çözünürlükle elde edilir.⁶³⁻⁶⁶

Göze gönderilen ölçüm ışığı farklı optik davranışlara ve farklı refraksiyon indislerine sahip tüm yüzeylerden yansıtılır. Çeşitli tabakalardan yansıyan bu lazer ışığı arasındaki gecikme zamanı ölçülür ve gri skala veya renkli haritalara aktarılır.

-Yüksek reflektivitesi olan sinir lifi tabakası, retina pigment epiteli, koryokapillaris gibi dokular kırmızı veya beyaz görünür.

-Orta derecede reflektivitesi olan iç ve dış pleksiform tabaka gibi dokular sarı veya açık gri görünür.

-Düşük reflektivitesi olan iç ve dış nükleer tabaka gibi dokular yeşil veya koyu gri görünür.

-Minimal reflektiviteye sahip fotoreseptör tabakası, vitreus sıvısı veya kan gibi yapılar mavi veya siyah görünür.^{62, 63}

A-tarama tek bir ışının yansıma profilidir. B-tarama sadece bir doğrultuda yan yana eklenmiş A-tarama serilerin birleştirilmesi ile elde edilir. C-tarama ise birçok B-taramaların sıralanarak bir araya getirilmesi ile oluşur ve kesitsel bilginin oluşturduğu bir küp meydana getirir. C-tarama spektral domain olarak bilinen teknoloji ile mümkündür.⁶⁷

Stratus OKT'nin iki temel tarama paterni mevcuttur: çizgisel ve dairesel tarama. Bunların her ikisi de tek nokta A-tarama serileri ile oluşturulur. 'Fast Maculer Thickness Map' veya 'Standart Maculer Thickness Map' maküla üzerinde 6 radial çizgisel tarama kullanır. 'Fast RNFL Thickness' optik disk çevresinde dairesel tarama kullanır. Fast Optic Disc tarama optik disk üzerinde 6 çizgisel tarama kullanır.^{62, 63}

Bazı tarama protokollerinde hem standart hem de hızlı tarama versiyonları mevcuttur. Hızlı tarama kolaylaştırılmış bir süreçtir ve daha kısa zamana ihtiyaç duyulur. Hızlı taramalarda tüm parametreler sabittir yani çizgi veya dairenin sayısı, boyutu değiştirilemez. Taramanın yerleşiminin yapılması sadece bir kez gerekir ki bu relatif tarama yerleşiminin doğruluğunu arttır ancak daha düşük bir rezolüsyon sağlar. Her bir hızlı tarama, tek bir çizgi veya dairede 128 A-tarama, toplamda 768 A-tarama'ya sahiptir. Standart taramanın her bir çizgi veya dairesi 512 A-tarama'den oluşur.^{62, 63} Yapılan araştırmalarda hızlı ve standart protokoller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ve bu nedenle süre açısından daha avantajlı olan hızlı protokol altın standart olarak kabul edilmiş ve nomogramlar ona göre oluşturulmuştur.⁶²

2.6.8.1. Optik sinir başı OKT'si

Optik sinir başı analizi optik diskin merkezinde kesişen 4 mm'lik 6 adet radyal B taramadan elde edilen veriler kullanılarak yapılmaktadır. 'Optic Disc' veya 'Fast Optic Disc' modu kullanılabilir. Hızlı modda toplam 768 A-tarama 1.92 saniyede tamamlanır. Standart modda ise 6 radyal taramanın her biri 512 A-taramadan oluşur. Cihaz elde ettiği kesitlerde retina pigment epitelinin bittiği yeri otomatik olarak disk sınırı olarak belirlemektedir. Pigment epitelinin bulunduğu düzlemin 150µm üzerinde ikinci bir düzlem çizmekte ve bu düzlemin altında kalan bölümü optik disk çukurluğu olarak kabul etmektedir. Klinikte en çok kullanılan parametreler disk alanı, çukurluk alanı, nöroretinal rim alanı, C/D oranı ve vertikal ve horizontal C/D oranıdır.^{62, 63}

Optik sinir başı analizi çıktısında iki bölüm yer alır. Sol tarafta seçilen radyal taramalardan birine ait OKT görüntüsü ve aynı taramaya ait parametreler verilir. Çıktının sağ tarafında optik sinirin topografik görüntüsü ve taramaların tümünün değerlendirilmesiyle oluşturulan global indeksler yer alır.

Optik disk OKT'sinin optik disk kenarının kullanıcıdan bağımsız olarak belirlenebilmesi ve HRT'deki gibi bir referans düzlemine ihtiyaç duyulmaması gibi üstünlüklerinin yanı sıra, 6 radyal çizginin arasının eldeki verilerin değerlendirilmesiyle dolduruluyor olması sebebiyle güvenilirliğinin düşük olması, RSLT kalınlığı ölçümlerine göre tekrarlanabilirliğinin düşük olması ve normatif veri tabanının bulunmaması gibi bir takım dezavantajları mevcuttur.

2.6.8.2. RSLT OKT'si

RSLT kalınlık ölçümünde optik diski merkezine alan ve ortalayan, 3.4mm çapında tarama çemberi kullanılmaktadır. İki tarama protokolü mevcuttur. 'Fast RNFL Thickness' protokolünde 3,4mm çapında çember üzerinde 3 ardışık ölçüm yapılır. Her biri 256 A-taramadan oluşan ölçüm 1,92 saniyede tamamlanır. 'Regular RNFL Thickness' protokolünde ise her biri 512 A-taramadan oluşan 3 ölçüm yapılır ve 3,84 saniye sürer. İki protokol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı için hızlı protokol altın standart olarak kabul edilmiş ve nomogramlar hızlı protokole göre hazırlanmıştır.^{62, 63}

Klinikte en çok kullanılan çıktı türü 'RNFL Thickness Average Report'tur. Çıktının sağ üst köşesinde RSLT kalınlığı nomogram üzerinde gösterilir. Toplumun

%5'i beyaz, %90 yeşil, %4'ü sarı ve %1'i kırmızı bantta yer alır. Bu veriler 18 ile 86 yaş arası karışık etnik kökenli bireylerden elde edilmiştir. Çıktının sağ alt köşesinde her iki göze ait RSLT eğrileri üst üste gösterilir. Orta üst bölümde dört adet daire bulunur. Üstteki daireler sağ, alttaki daireler sol gözün sektör ve kadran ortalamalarını gösterir. Alt orta kısımda hesaplanan parametreler tablo halinde sunulur.⁶³

Yapılan çalışmalar OKT ile RSLT kalınlığı ölçümlerinin tekrarlanabilirliğini oldukça yüksek düzeyde bulmuştur. Özgüllüğü %92-98, duyarlılığı %83-89 arasında bildirilmektedir.^{68, 69} Ayrıca görme alanındaki fokal defektler ve yeşil filtre ile saptanan RSLT defektleri ile büyük oranda korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

2.6.8.3. RSLT'nı etkileyen faktörler

Budenz ve arkadaşlarının 328 sağlıklı birey üzerinde yaptığı normotif verilerin analiz edildiği çalışmada RSLT ölçümünün yaşla azaldığı, beyaz ırkta Asyalı ve İspanyol ırka göre anlamlı olarak ince olduğu, her 1mm'lik aksiyel uzunluk artışının ortalama RSLT kalınlığında 2.2µm'lik azalmaya, her 1mm²'lik optik disk alanı artışının 3.3µm'lik artışa sebep olduğu, sağ veya sol göz olmasının ve cinsiyetin bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir.⁷⁰ Hougaard ve arkadaşlarının 178 sağlıklı birey üzerinde yaptığı çalışmada ise RSLT kalınlığının yaş, refraktif kusur, aksiyel uzunluk ve lensin nükleer renginden etkilendiği; cinsiyet, göz içi basıncı ve optik disk büyüklüğünden etkilenmediği gösterilmiştir.⁷¹

OKT kullanımında myopi önemli bir sınırlayıcıdır. Mevcut peripapiller atrofi RSLT kalınlığının hatalı ölçümüne sebep olabilmektedir. Ayrıca optik diskin büyük olması da ölçümleri etkileyecektir.

OKT kullanımında diğer önemli bir sınırlayıcı da OKT'nin ağır glokomda iyi uygulanır olmamasıdır. İleri evre glokomda rezidüel glial doku sebebiyle RSLT kalınlığı hiçbir zaman belli bir düzeyin altına düşmeyecektir. OKT'nin absölu alan RSLT eşik değeri 30-40µm arındadır ve bu herhangi bir sinir dokusu olmasa da OKT'nin yanlış bir biçimde RSLT kalınlık değeri vereceği anlamına gelir.^{67, 72}

2.6.8.4. Taramanın yerleşimi ve uygunluğu

OKT çekimi esnasında çekim uygunluğunu gösteren belirteçler vardır. Tarama sırasında çizgi veya daire uygun bir yerleşim göstermediğinde ‘Scan Too High’ veya ‘Scan Too Low’ mesajı analiz üzerinde görülebilir. Daha bariz hatalarda örneğin küçük pupil, media opasitesi, göz kırpması gibi durumlarda ‘Missing Data’ mesajı sinyal gücünün yazılı olduğu kutunun altında görünebilir ki mümkünse taramayı tekrar etmek uygun bir yaklaşımdır. Yine aynı kutuda yer alabilecek bir diğer mesaj olan ‘Analysis Confidence Low’ algoritmin yetmezliğine sebep olabilen görüntüdeki mevcut düzensizlikleri gösterir.⁶³ Birçok çalışmada sinyal gücünün 6 ve üzerinde değerlere sahip olması gerektiği belirtilmiştir.^{62, 67}

Tüm bu tetkikler glokom olgularında bize kesin bir ayırım yapamamaktadır. Birçok tekniği bir arada kullanmak doğru tanı ve takip şansını arttırmaktadır. Bu nedenle halen yeni kantitatif değerlendirme teknikleri üzerinde çalışmalar sürmektedir. Makula volümü de bu tekniklerden biri olma yolundadır.

Makülada bulunan retina ganglion hücreleri 6 tabakaya kadar yığılma oluşturur ki bu retina kalınlığının yaklaşık %30-35’ine tekabül eder.⁶⁰ Retina ganglion hücre tabakası ve sinir lifi tabakasının glokomatöz hasara eğilimli olması sebebiyle maküler taramanın glokom tespitinde duyarlı bir tarama bölgesi olabileceği gösterilmiştir.^{73, 74} Yapılan araştırmalar glokomda retina sinir lifi tabakasındaki kaybın dolaylı bir sonucu olarak maküladaki toplam retina kalınlığının da azaldığını göstermiştir. Glokomun deneysel hayvan modellerinde perifoveal bölgede önemli ölçüde retina ganglion hücre kaybı olduğu saptanmıştır. Glokomda ganglion hücre kaybıyla hastalığın durumunu korele etmeyi amaçlayan Ziemer ve arkadaşları tarafından maküler volüm ölçümünün kullanılması önerilmiştir.^{60, 75}

OKT ‘de makula taraması kullanışlı bir yöntemdir. Teknik olarak disk çevresinden yapılan RSLT kalınlığı ölçümünden kolaydır. RSLT kalınlığı ölçümü, taramanın optik disk üzerinde santralize olması zorunluluğu sebebiyle daha çok operatöre bağımlı bir ölçümken, makula taraması hastanın fiksasyonuna ihtiyaç duyması sebebiyle daha çok hastaya bağımlı bir ölçümdür.⁷⁶

Yapılan çalışmalarda OKT ile saptanan makula volümünün sağlıklı ve glokomatöz gözlerin ayırımında kullanılabileceği ve makula volümünün glokomun evresi ile ilişkili

olduğu bildirilmiştir. Glokomun değerlendirilmesinde kullanıcıya objektif, kantitatif bir parametre sağlamaktadır.

Maküler kalınlık verileri üç konsantrik halka üzerinde gösterilir. Santral disk 1mm çapındadır ve foveaya tekabül eder. Etrafına çizilen iç ve dış halkanın her biri kendi içinde superior, inferior, temporal ve nazal olmak üzere dört kadrana bölünür. İç halka 3mm, dış halka 6mm çapındadır. Maküler volüm her bir kadranın ölçülen kalınlığı ve bilinen çapları kullanılarak hesaplanır. OKT yazılımı maküla volümünü;

Total maküler volüm: $F \times 0.5^2 \pi + (SI + TI + II + NI) \times (1.5^2 \pi - 0.5^2 \pi) + (SD + TD + ID + ND) \times (3^2 \pi - 1.5^2 \pi)$

formülünü kullanarak otomatik hesaplar.⁷⁷

F fovea, SI superior iç, TI temporal iç, II inferior iç, NI nazal iç, SD süperior dış, TD temporal dış, ID inferior dış, ND nazal dış halkaları gösterir.

Bu halkalar ‘Retinal Thickness /Volume Analysis’ ve ‘Retinal Thickness /Volume Tabular’ çıktılarında mevcuttur. Tarama ‘Fast Macular Thickness Map’ protokolü kullanılarak yapıldıysa ‘Retinal Thickness / Volume Tabular’ çıktısında birçok parametre için geliştirilmiş nomogramlar yardımıyla hastaya ait veriler normal popülasyon ile kıyaslanır ve renk kodları kullanılarak gösterilir.

Maküla volümünün glokomun değerlendirilmesi konusunda kullanımına ait literatürde sınırlı sayıda yayın mevcuttur.

Lederer ve arkadaşları OKT ile hastaların maküla volümlerini ölçmüşler ve ölçümlerin glokomun tanısında ve yönetiminde kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Çalışmada normal, glokom şüpheli ve glokomatöz hastaların maküla volümlerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta maküla volümünde azalma ile ileri evre glokom arasında anlamlı korelasyon tespit etmişlerdir. Normal, glokom şüpheli ve erken evre glokomlu hastaları ileri evre glokom vakaları ile karşılaştırdıklarında anlamlı fark tespit etmişlerdir. Bu fark aynı zamanda erken glokomlu ve normal gözler arasında da görülmüştür. Sonuç olarak maküla volümünün glokomun evresinin değerli bir göstergesi olduğunu ve glokomun değerlendirilmesinde objektif, kantitatif bir parametre sağladığını bildirmişlerdir.⁷⁶

Givannini ve arkadaşları da maküla volümünün erken ve ileri evre glokomlu hastaların tespiti ve takibinde kullanılabilir bir metod olduğunu göstermişlerdir.⁷⁸

Ojima ve arkadaşları, glokomlu hastalarda OKT ile RSLT kalınlığındaki ve maküla volümündeki değişiklikleri saptamayı ve sağlıklı ve glokomatöz gözler arasında ayırım yapmada bu parametreleri karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Ortalama RSLT kalınlığının hem maküler volüm hem de glokomun şiddeti ile ilişkili olduğunu, maküler volüm ve görme alanındaki ortalama sapma (mean deviation ,MD) arasında nonlinear bir ilişki olduğunu, ortalama RSLT kalınlığının erken glokomlu gözlerde anlamlı derecede azaldığını ve bu azalmanın 12 sektörün 8'inde meydana geldiğini, erken glokomda maküla volümünün de önemli ölçüde azaldığını ve bunun 9 maküler bölgenin 6'sında meydana geldiğini, foveadaki kalınlık kaybının daha az ganglion hücresi içermesi sebebiyle anlamlı düzeyde gerçekleşmediğini bildirmişlerdir. Ortalama RSLT kalınlığının maküla volümünden daha yüksek AUROC değerlerine sahip olduğu ve dolayısıyla tanısal gücünün maküla volümünden daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır.⁷⁷

Wollstein ve arkadaşları normal ve glokomatöz gözler arasında ayırım yapmada optik sinir başı, peripapiller RSLT kalınlığı ve maküla volümü arasında hangi ölçümün daha iyi olduğunu tespit etmeye çalışmışlardır. Yine AUROC değerlerini karşılaştırmışlar ve optik sinir başı ve peripapiller RSLT kalınlığının, maküla volümü ve ortalama maküla kalınlığından daha değerli olduğunu bulmuşlardır. Buna gerekçe olarakta maküla taramalarının tüm retina kalınlığını yansıttığını oysa peripapiller ölçümlerin gerçek RSLT kalınlığını verdiğini ve de maküla taramalarının santral 20° 'yi içerdiğini oysa glokomatöz hasarın bu bölgenin dışında geliştiğini göstermişlerdir.⁶⁸

Bizim çalışmamızın amacı normal bireyler ve glokomatöz hastalar arasında maküla volüm değerlerini karşılaştırmak ve hastalığın takibindeki değerini araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları kliniği glokom biriminde takip edilen 50 glokom hastası ve sağlıklı gönüllülerden seçilen 50 normal birey çalışmaya dahil edildi.

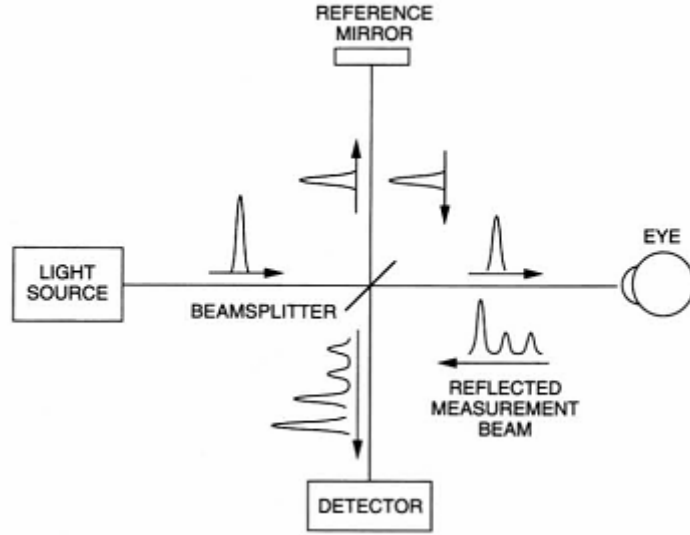
Tüm bireylere görme keskinliği, refraksiyon ölçümü, goldman aplanasyon tonometrisi ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik muayene ve dilate fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene ve maküler, peripapiller ve optik sinir başı OKT incelemesi yapıldı. Glokom grubundaki hastalara Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) 30-2 görme alanı testi uygulandı. %30'dan daha fazla fiksasyon kaybı, yanlış negatif ve yanlış pozitif cevaplara sahip olan görme alanlarına sahip hastalar çalışmadan dışlandı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,3 ve üzeri olan, sferik refraktif hata +5.0 ile -6.0 arasında değişen hastalar çalışmaya dahil edildi. Başta maküler patolojiler olmakla birlikte herhangi bir retinal patolojisi olan, daha önceden lazer tedavisi veya retina cerrahisi geçiren, nörolojik hastalık veya diyabet öyküsü olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Normal bireyler göz içi basıncı < 21mmHg olan, C/D'i ≤0,5 ve simetrik olan, uniform nöroretinal rime sahip kişilerden oluşuyordu.

Glokomlu gözler erken evre glokom, orta evre glokom ve ileri evre glokom olarak üç gruba ayrıldı. Görme alanında MD>-6dB olan hastalar erken evre, MD -6 ile -12dB arasında olan hastalar orta evre ve MD<-12dB olan hastalar ileri evre olarak tanımlandı. Glokomlu hastalar nöroretinal rimin incelendiği, çentiklenmenin veya ekskavasyonun olduğu lokalizasyonlarla ilişkili görme alanı defektlerine sahipti.

Tüm katılımcılara Stratus OKT (software version 3.0, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) ile OSB, peripapiller RSLT kalınlığı ve maküla incelemesi, 'Fast Optic Disc', 'Fast RSLT Thickness' ve 'Fast Macular Thickness' tarama programları kullanılarak uygulandı.

OKT : OKT, optik sinir başı ve nörosensoryal retinanın ölçümelerini ve kesitsel görüntülerini sağlayan non kontakt, non invazif, yüksek çözünürlüklü tanısal görüntüleme sistemidir. Ölçümler süperluminesan diode kaynağı ile fiberoptik Michelson interferometresi içinden düşük koherens ışık çifti kullanarak yapılır. İnterferometrenin bir kolu ışığı hastanın gözüne yönlendiren ve yansıyan sinyali toplayan modüler probtur. İnterferometrenin diğer kolu dönüştürücü ayna içerir.

Retinadan geri yansıyan ışık ve optik yoldan geri dönen referans ışık arasındaki sinyal interferansından meydana gelen gecikme verileri elde edilir. Bu gecikme dedektör tarafından tespit edilir. (Şekil 1)



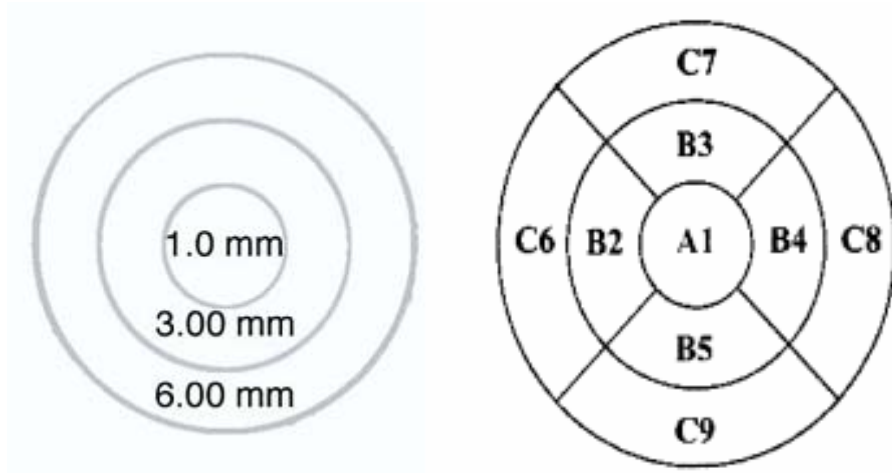
Şekil 1: OKT' nin çalışma prensibi

OSB ölçümleri her biri arasında 30° açı bulunan radyal konfigürasyonlu 6 adet 6mm lineer taramadan oluşur. OSB verileri OKT yazılımı tarafından tanımlanan optik sinir başı sınırının otomatik olarak belirlenmesinden elde edilir. Bu çalışmada değerlendirilen OSB parametreleri disk alanı, cup alanı, rim alanı, C/D, C/D horizontal ve C/D vertikal oranlarıdır.

Peripapiller OKT ölçümleri optik sinir başını merkeze alan 3.4mm çaplı 3 adet dairesel taramanın ortalamasından elde edilir. Bu çalışmada değerlendirilen parametreler RSLT ortalama, RSLT superior, RSLT inferior, RSLT temporal ve RSLT nazal'dir.

Maküla ölçümleri merkezine foveayı alan, her biri arasında 30° açı bulunan radyal konfigürasyonlu 6 adet 6mm lineer taramadan oluşur. OKT yazılımı taramaların aralarındaki boşlukları belirlenen verilerden sonuç çıkararak doldurur. Stratus OKT yazılımı retina kalınlığını, retina pigment epitelinin hemen üzerinde yer alan fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinin birleşiminden vitreoretinal ara yüzeye kadar olan mesafe olarak hesaplar. Maküla haritası 1, 3 ve 6mm çaplı 3 konsantrik halka ile fovea, iç maküla ve dış maküla olmak üzere 3 bölgeye ayrılır. İç ve dış bölgeler her biri kendi içinde 4 kadrana ayrılır. Sonuç olarak maküla; fovea (F), superior iç (SI),

temporal iç (TI), inferior iç (I I), nazal iç (NI), superior dış (SD), temporal dış (TD), inferior dış (ID) ve nazal dış (ND) olmak üzere 9 segmente bölünür. Bu çalışmada OKT yazılımı tarafından {Total maküler volüm (0-6mm) : $F \times 0.5^2 \pi + (SI + TI + II + NI) \times (1.5^2 \pi - 0.5^2 \pi) + (SD + TD + ID + ND) \times (3^2 \pi - 1.5^2 \pi)$ formülü ile otomatik olarak hesaplanan maküler volüm ve OKT'nin otomatik olarak vermediği, { $1/36 \times \text{fovea} + 1/18 \times \text{iç kadran kalınlıklarının toplamı} + 3/16 \times \text{dış kadran kalınlıklarının toplamı}$ } formülü ile hesaplanan maküler kalınlık ölçümleri kullanılmıştır.⁶⁸



Sekil 2: Maküler tarama segmentleri. A1: fovea , (B2, B3, B4, B5) : iç segmentler, (C6, C7, C8, C9) : dış segmentler

Analiz: İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (version 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Glokom grubu ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalar normal dağılışa sahip değişkenler için Student-t test, normal dağılışa sahip olmayan değişkenler için Many-Whitney-U test uygulanarak yapıldı. Tüm parametrelerin glokom tanısında güvenilirlik ve özgüllüğünü belirlemek için ROC analizi (Receiver-Operating Characteristic) yapıldı ve eğrileri çizildi. ROC alanlarını karşılaştırmak amacıyla AUROC (The Area Under The Receiver Operating Characteristic) değerleri hesaplandı. AUROC değerinin 1 olması mükemmel ayırımı gösterirken AUROC değerinin 0,5 olması hiçbir ayırım olmadığını göstermektedir. Evrelere göre analizler yapılırken Kruskal-Wallis varyans analizini takiben Mann-Whitney-U testi ile önemli farklılık gösteren gruplar belirlendi. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi istatistiksel anlamlılığı tanımlamak için kullanıldı.

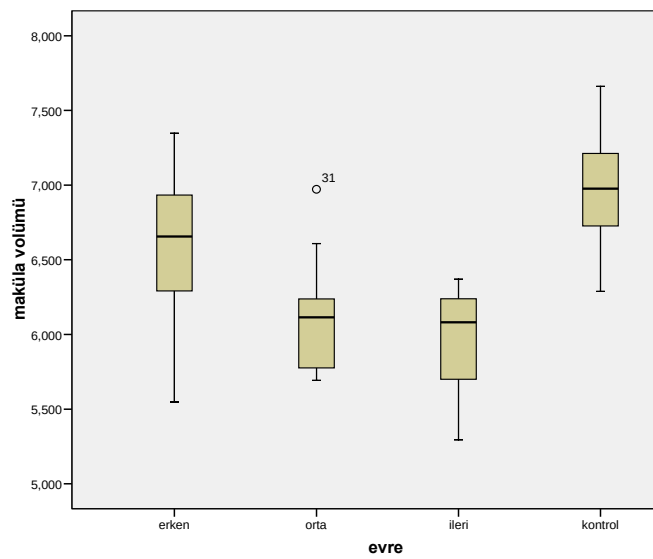
4. BULGULAR

Glokom grubunda bulunan 50 (26 erkek, 24 kadın) hastanın 93 gözü ve kontrol grubunda bulunan 50 (25 erkek, 25 kadın) normal bireyin 97 gözü çalışmaya dahil edildi. Sferik refraktif hata ve göz içi basıncı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Glokomlu hastaların ortalama MD değerleri erken evre glokom grubunda -0.85 ± 2.07 , orta evre glokom grubunda -7.92 ± 1.92 , ileri evre glokom grubunda -19.24 ± 6.06 idi. Tablo 1’de hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 1 : Demografik özellikler

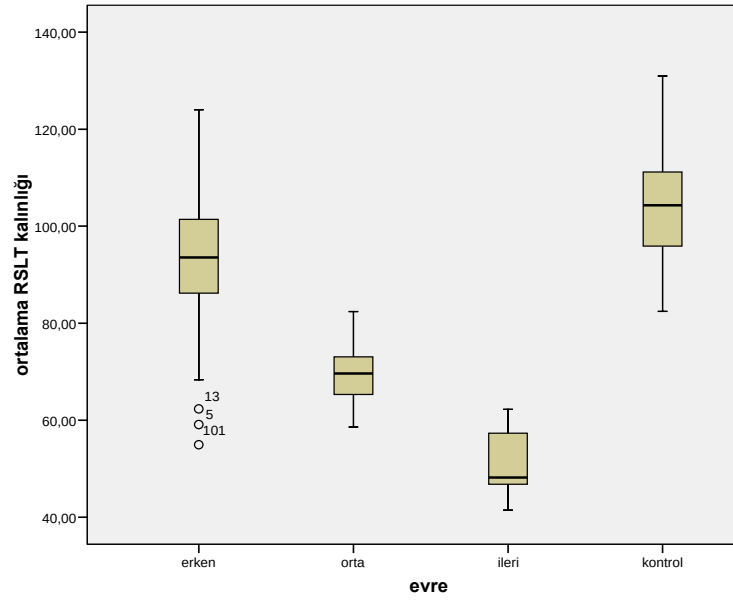
	Kontrol	Erken evre	Orta evre	İleri evre
Sayı	97	74	9	10
Yaş	53	63	56	65
GİB	$13.3 \pm 2,3$	14.0 ± 2.2	13.3 ± 4.7	14.2 ± 4.3
Sferik eşdeğer	0.2 ± 1.0	0.4 ± 1.7	$-1.0 \pm 2,6$	$-0,3 \pm 2,0$
MD	-	-0.85 ± 2.07	-7.92 ± 1.92	-19.24 ± 6.06

Ortalama maküler volüm değerleri erken evre glokomda 6.587 ± 0.4 , orta evre glokomda 6.146 ± 0.4 , ileri evre glokomda 5.972 ± 0.3 ve kontrol grubunda 6.973 ± 0.3 idi. Glokomun şiddeti arttıkça maküla volümünde azalma eğilimi olduğu izlendi. (Şekil3)

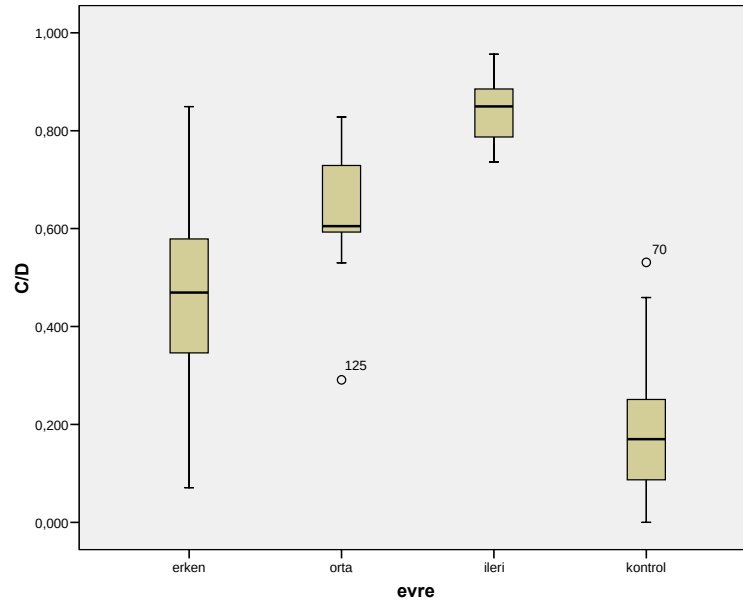


Sekil 3: Maküla volümünün evrelere göre değişimi

OKT ile değerlendirilen diğer yapısal parametreler olan ortalama RSLT kalınlığı ve C/D oranları gruplar arasında karşılaştırıldı. Hem tüm grupların kontrol grubu ile, hem birbirleri ile olan karşılaştırmaların tümünde evre ilerledikçe ortalama RSLT kalınlığında anlamlı bir azalma ve C/D oranında anlamlı artış tespit edildi ($P<0,01$). (Şekil 4 ve Şekil 5)



Şekil 4: Ortalama RSLT kalınlığının evrelere göre değişimi



Şekil 5: C/D oranının evrelere göre değişimi

Tablo 2: Tüm evreler ve kontrol grubunda ortalama OKT sonuçları

	Parametreler	Erken evre	Orta evre	İleri evre	Kontrol	P*
Maküla	rkf (µm)	199.95(24.02)	188.89(12.33)	203.90(16.58)	194.82(21.25)	.19
	rkti(µm)	251.43(21.84)	237.44(16.45)	229.90(15.72)	264.33(13.37)	p<0.01
	rksi (µm)	266.14(18.08)	249.67(19.83)	241.70(20.97)	279.20(14.57)	p<0.01
	rkni (µm)	262.34(22.97)	253.89(15.78)	240.70(26.74)	272.68(15.20)	p<0.05
	rkii (µm)	260.92(20.39)	242.22(20.92)	238.00(25.56)	272.08(15.35)	p<0.01
	rktđ (µm)	210.91(16.29)	199.00(12.35)	193.10(12.66)	226.25(15.19)	p<0.01
	rksd (µm)	224.28(17.76)	209.33(18.99)	201.20(16.10)	238.58(13.04)	p<0.01
	rknd (µm)	244.42(18.58)	231.78(18.04)	222.60(20.50)	260.37(14.87)	p<0.01
	rkid µm)	222.39(18.02)	201.67(17.36)	194.20(9.57)	237.32(15.51)	p<0.01
	rkort (µm)	232.59(15.07)	217.70(14.33)	210.54(12.34)	246.40(11.57)	p<0.01
	Vfovea (mm ³)	0.155(0.17)	0.148(0.01)	0.160(0.13)	0.153(0.16)	0.41
	Vti (mm ³)	0.395(0.34)	0.373(0.26)	0.361(0.25)	0.416(0.21)	p<0.01
	Vsi (mm ³)	0.418(0.28)	0.390(0.33)	0.380(0.33)	0.439(0.23)	p<0.01
	Vni (mm ³)	0.412(0.36)	0.399(0.25)	0.382(0.05)	0.429(0.24)	p<0.05
	Vii (mm ³)	0.410(0.32)	0.381(0.33)	0.373(0.38)	0.428(0.24)	p<0.01
	Vtd (mm ³)	1.121(0.09)	1.057(0.06)	1.024(0.07)	1.198(0.07)	p<0.01
	Vsd (mm ³)	1.197(0.08)	1.111(0.10)	1.070(0.08)	1.264(0.07)	p<0.01
	Vnd (mm ³)	1.297(0.11)	1.263(0.15)	1.181(0.11)	1.384(0.08)	p<0.01
	Vid (mm ³)	1.182(0.09)	1.071(0.09)	1.038(0.04)	1.260(0.08)	p<0.01
	Vtop. (mm ³)	6.587(0.44)	6.146(0.43)	5.972(0.35)	6.973(0.34)	p<0.01
RSLT	RSLT ort.(µm)	92.25(12.07)	69.32(7.01)	51.29(7.40)	104.16(10.07)	p<0.01
	RSLT sup.(µm)	113.72(15.85)	81.00(12.66)	62.55(12.50)	129.46(14.66)	p<0.01
	RSLT naz.(µm)	73.74(15.29)	65.67(10.43)	47.60(6.72)	83.68(15.95)	p<0.01
	RSLT inf.(µm)	113.30(19.57)	80.22(17.69)	59.10(12.63)	130.46(17.76)	p<0.01
	RSLT temp(µm)	66.57(12.06)	50.00(10.01)	38.90(9.10)	71.98(10.12)	p<0.01
OSB	Disk alan(mm ²)	2.417(0.56)	2.419(0.35)	2.583(0.52)	2.373(0.39)	.99
	Cup alanı(mm ²)	1.150(0.64)	1.511(0.41)	2.207(0.41)	0.409(0.29)	p<0.01
	Rim alanı(mm ²)	1.265(0.40)	0.915(0.38)	0.623(0.62)	1.883(0.57)	p<0.01
	C/D	0.46(0.17)	0.62(0.15)	0.84(0.07)	0.18(0.12)	p<0.01
	C/D horizontal	0.71(0.16)	0.82(0.11)	0.95(0.03)	0.39(0.19)	p<0.01
	C/D vertikal	0.62(0.13)	0.76(0.11)	0.89(0.05)	0.35(0.18)	p<0.01

- Kontrol grubu ile erken evre glokom grubu arasındaki analiz değeri
- rk: retina kalınlığı, V: hacim

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm evrelerde maküla volümünde anlamlı düşüş izlendi ($P<0.01$). Ayrıca fovea volümü hariç tüm maküla segmentlerinde volüm değerlerinde anlamlı azalma tespit edildi ($P<0.05$). Erken evre glokom orta evre glokom ile karşılaştırıldığında total volüm ve inferior dış segment volümü dışında anlamlı fark tespit edilmedi, ancak ileri evre ile karşılaştırıldığında ileri evrede yine fovea hariç tüm segmentlerde maküla volümünde anlamlı azalma mevcuttu. Orta ve ileri evre arasında ise ne total maküla volümünde ne de tek tek segmentlerin volüm değerlerinde anlamlı bir azalma yoktu.

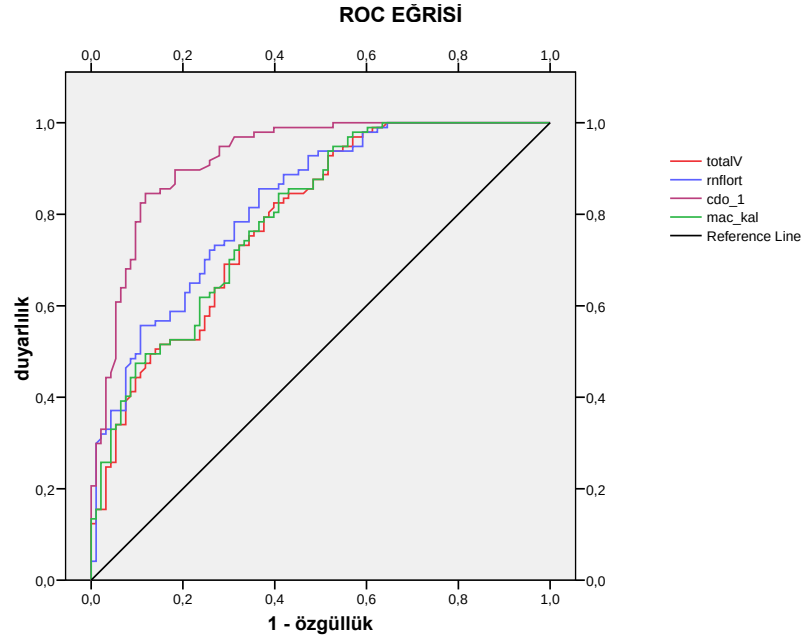
Çalışmada aynı zamanda maküla volümünün glokom tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğünü tespit etmek amacıyla ROC analizi yapıldı ve RSLT, OSB, ve maküla kalınlığı parametreleri ile karşılaştırıldı. Her birinin AUROC değerleri tablo 3'te yer almaktadır. Buna göre maküla volümü ve maküla kalınlığının AUROC değerleri sırasıyla 0.789 ve 0.796'dır. Ortalama RSLT ve C/D oranı AUROC değerleri sırasıyla 0.824 ve 0.922'dir. Tablodan da anlaşıldığı gibi çalışmada OKT ile ölçülen yapısal parametreler arasında glokom duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olan parametre C/D oranı olarak görünmektedir ve bunu sırasıyla ortalama RSLT, maküla kalınlığı ve maküla volümü takip etmektedir. Bu dört parametreye ait ROC eğrisi şekil 6'da gösterilmiştir. Dikkati çeken diğer noktalar ise fovea hacminin AUROC değerlerinin çok düşük olduğu, RSLT superior AUROC değerinin diğer segmentlere oranla daha yüksek olduğu, disk alanı hariç tüm optik disk parametrelerinin yüksek AUROC değerlerine sahip olduğudur. (Tablo 4)

Tablo3: Maküla volümü, maküla kalınlığı, C/D oranı ve ortalama RSLT kalınlığına ait duyarlılık ve özgüllük değerleri.

	AUROC	Cutoff	Duyarlılık	Özgüllük	P
Maküla volümü	0.789	6.77	%68.82	%69.07	<0.001
Maküla kalınlığı	0.796	240.8	%69.89	%69.07	<0.001
C/D	0.922	0.31	%84.95	%84.54	<0.001
RSLTortalama	0.824	96.5	%73.12	%73.20	<0.001

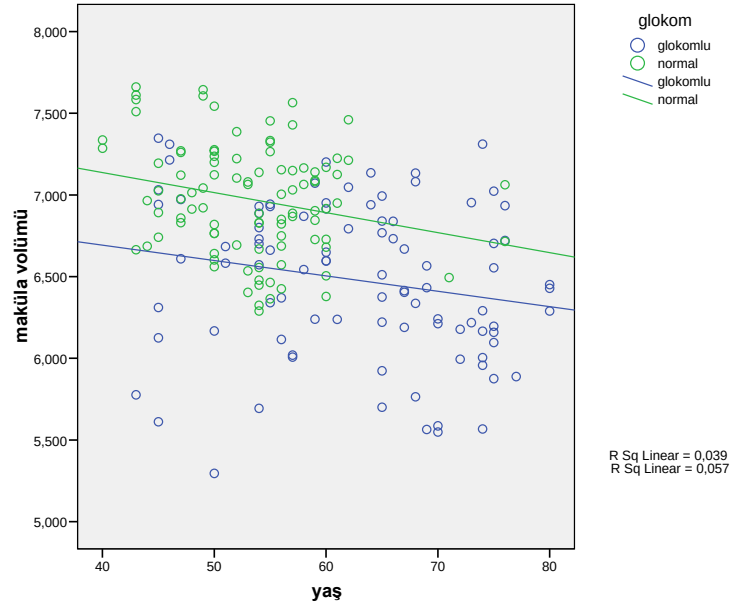
Tablo4: Hacim parametreleri, RSLT ve OSB parametrelerinin AUROC değerleri

Parametreler		AUROC
Maküla	Vfovea	0.464(0.042)
	Vti	0.733(0.037)
	Vsi	0.748(0.035)
	Vni	0.666(0.040)
	Vii	0.704(0.038)
	Vtd	0.780(0.033)
	Vsd	0.769(0.034)
	Vnd	0.778(0.033)
	Vid	0.774(0.033)
	Maküla volümü	0.789(0.032)
	Maküla kalınlığı	0.796(0.031)
RSLT	RSLT ortalama	0.824(0.029)
	RSLT superior	0.815(0.030)
	RSLT inferior	0.780(0.033)
	RSLT temporal	0.709(0.037)
	RSLT nazal	0.719(0.037)
OSB	Disk alanı	0.486(0.042)
	Rim alanı	0.842(0.029)
	Cup alanı	0.910(0.021)
	C/D	0.922(0.019)
	C/D horizontal	0.915(0.020)
	C/D vertikal	0.918(0.020)



Şekil 6: Maküla volümü (total V), ortalama RSLT kalınlığı (rnfl ort), C/D oranı (cdo_1) ve maküla kalınlığı (mac_kal) ölçümlerinin ROC eğrisi

Glokom hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı yaş farkı mevcuttu. Bu farkın sonuçlara etkisini görebilmek amacıyla regresyon analizi yapıldı. Glokom grubu için R^2 : 0.039, kontrol grubu için R^2 : 0.057 idi. (Şekil 7)



Şekil 7: Hasta grubu ve kontrol grubunda yaş ile maküla volümü değişimi

5. TARTIŞMA

Glokom sinir lifi tabakasının kaybına bağlı olarak gelişen ilerleyici optik sinir başı atrofisidir.

Glokomun seyri boyunca meydana gelebilecek fonksiyonel görme kayıpları tespit edildiğinde sinir lifi tabakasında ciddi kayıpların meydana gelmiş olduğu düşünüldüğünde, glokomun tanısı ve progresyonunun takibinde sadece görme alanının yetersiz kalacağı aşıkardır. Bu durumda OSB ve RSLT kalınlığının objektif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bunu sağlamak içinde aralarında OKT'nin de bulunduğu tanısai cihazlar geliştirilmeye çalışılmaktadır.

OKT non kontakt, non invazif olması, infrarede yakın dalga boyu ışık kullanılması sebebiyle minimal rahatsızlık oluşturması, kısa sürede tamamlanması gibi sebeplerden dolayı kolay bir teknik olarak kabul edilebilir.⁷⁶

OKT optik sinir başının topografik olarak değerlendirilmesinde ve maküler retinal kalınlık ve peripapiller sinir lifi kalınlığının kantitatif ölçümlerinin elde edilmesinde yarar sağlar. Kesitsel çalışmalar bu bölgelerin her birinden elde edilen ölçümlerin normal ve glokomatöz gözlerin ayırımında kullanılabileceğini göstermiştir.^{74, 79}

Bu bölgelerin her birinin teorik olarak bazı avantajları vardır. OSB ve peripapiller bölge tüm sinir liflerinin toplandığı alanlardır. Makülada birden fazla RGH tabakası bulunur ve retina kalınlığının yaklaşık %30-35'ini oluşturur. Ayrıca maküladaki ganglion hücre çapları akson çaplarının 10-20 katıdır. RGH tabakasının ve RSLT'nin glokomatöz hasara eğilimli olması sebebiyle maküler tarama glokomun tespitinde duyarlı bir tarama bölgesi olarak değerlendirilmiştir.^{73, 74}

Optik sinir başı ve peripapiller sinir lifi tabakasının klinik değerlendirilmesi glokomun tanısında ve takibinde dayanak noktası olmuştur. Glokomda herhangi bir saptanabilir görme kaybı meydana gelmeden önce OSB ve RSLT'de yapısal hasar olduğu gösterilmiştir.^{80, 81} Görme alanında 5 dB duyarlılık kaybı olan bir bölgede %20 hücre kaybı, 10dB duyarlılık kaybı olan bir hastada %40 hücre kaybı olduğu gösterilmiştir.⁸² OKT glokomatöz hasarın erken göstergesi olarak fokal ve diffüz sinir lifi defektlerini göstermede son derece kullanışlı olan en yüksek aksiyel çözünürlüğe sahip araçtır.^{60, 83} Yapılan bir çalışmada OKT ile saptanan progresyonunun görme alanında saptanan progresyona göre daha hızlı olduğu bildirilmiş ve bu 'glokomda OKT

hipersensitivitesi' olarak adlandırılmıştır.⁸⁴ Aynı çalışmada OKT'de ölçülen RSLT kalınlığının GA defekt skorundan daha önce azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca OKT ile maküla volüm analizi de gangliyon hücrelerindeki azalma miktarını, retina volümündeki azalmayı göstererek tespit edebilir.

Maküla volümü değerlendirilmesi teknik olarak RSLT değerlendirilmesinden daha kolaydır. Bunun sebebi ölçümü yapan kişinin RSLT tarama halkasını optik disk üzerine santralize etme zorunluluğunun olması ve dolayısıyla RSLT taramasının daha fazla kullanıcı bağımlı olması şeklinde açıklanabilir. Maküla taramasında hasta hedefe odaklanır ve bu da kullanıcı bağımlılığını bir miktar azaltmaktadır.⁷⁶

Maküla ölçümlerinin glokomun değerlendirilmesinde kullanılması düşüncesi ilk olarak Zeimer ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür.^{60,75} Glokomun deneysel hayvan modellerinde de perifoveal bölgede retina ganglion hücre sayısında önemli bir azalma olduğu görülmüştür.^{85, 86}

Bizim sonuçlarımız maküla volümü ile glokomun evresi arasında anlamlı bir ilişki göstermektedir. Hastalığın evresi ilerledikçe maküla volümünde azalma ortaya çıkmaktadır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında maküla volümünde tüm evrelerde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca eken evre glokom ve ileri evre glokom arasında da anlamlı bir fark mevcuttur. Erken evre glokom ile kontrol grubu karşılaştırıldığında fovea hacmi hariç tüm hacim parametrelerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Yine erken evre ile ileri evre arasında fovea hacmi hariç tüm segmentlerde anlamlı bir düşüş meydana gelmiştir.

Ojima ve arkadaşları RSLT kalınlığı ve maküla volümü ölçümlerinin glokomun tespitindeki değerini araştırdıkları çalışmada erken evre glokomda 9 maküla segmentinin 6'sında anlamlı azalma olduğunu ve fovea hacminin ileri evrelerde dahi korunduğunu bulmuşlardır. Fovea hacmi hariç korunan iki segmenti SI ve NI olarak bildirmişlerdir.⁷⁷ Ojima ve arkadaşları bu sonuçları daha önceki çalışmalarda bildirilen inferior ve temporal maküler bölgelerin glokomatöz hasara daha duyarlı olduğu^{87, 88} sonucuna dayanarak açıklamışlardır. Ancak bu bizim hasta sayımızın daha fazla olduğu göz önüne alındığında hasta sayılarındaki göreceli azlıktan da kaynaklanıyor olabilir. Hem Ojima ve arkadaşlarının çalışmasında hem de bizim çalışmamızda fovea hacminin hiçbir evrede azalmamasının sebebi foveada bölgesinde ganglion hücre sayısının göreceli düşüklüğü olabilir.

Lederer ve arkadaşları da normal ve glokomatöz gözler arasında maküla volümü analizi yaptıkları çalışmada maküla volümü ile glokomun evresi arasında ilişki olduğunu ve glokom ilerledikçe maküla volümünde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Hastalarını glokom şüphesi, erken glokom, ileri evre glokom ve kontrol grubu olarak ayırmışlar ve tüm grupları ileri evre glokom ile karşılaştırdıklarında maküla volümünde anlamlı bir azalma olduğunu görmüşlerdir. Aynı zamanda erken evre glokom ve kontrol grubu arasında da anlamlı fark tespit etmişlerdir.⁷⁶

Giovannini ve arkadaşları da maküla kalınlığı ve volümünün normal ve glokomlu hastalar arasında değişimini incelemiş ve ileri evre glokomda normal ve erken evre glokoma göre maküla volümünde anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁸

Çalışmamızın sonuçlarında orta evre ve ileri evre arasında anlamlı bir değişiklik görülmedi. Orta ve ileri evre arasında anlamlı farklar ortaya çıkmamasının sebebi orta ve ileri evredeki hasta sayımızın azlığı olabileceği düşünüldü.

Çalışmada maküla volümünü OKT ile incelenebilen diğer yapısal parametrelerle karşılaştırmak amacıyla OSB incelemesi ve RSLT analizi de yapıldı. Analiz edilen OSB verileri arasında glokomun varlığı ve evresi ile ilişkisi olmayan tek veri disk alanı olarak görünüyordu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm evrelerin cup alanı, rim alanı, C/D, C/D horizontal ve C/D vertikal oranlarında anlamlı bir değişim söz konusuydu. Erken evreden orta evreye geçişte sadece vertikal C/D oranındaki değişim anlamlı görünürken, orta evreden ileri evreye geçişte rim alanı hariç tüm parametrelerde anlamlı değişim izlendi.

RSLT kalınlıklarına bakıldığında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm evrelerin ortalama RSLT kalınlıkları ve superior, inferior, nazal ve temporal kadran RSLT kalınlıkları arasında anlamlı bir azalma izlendi. Erken evre orta evre ile karşılaştırıldığında nazal kadran hariç tüm kadrانların RSLT kalınlıkları ve ortalama RSLT kalınlığı, orta evre ile ileri evre karşılaştırıldığında ise sadece ortalama RSLT kalınlığı anlamlı olarak azalmış olarak bulundu.

Guedes ve arkadaşları normal bireylerle karşılaştırıldığında erken, orta ve ileri evre glokom hastalarında tüm RSLT parametrelerinin anlamlı olarak azaldığını, glokom şüphesi olan grupta ise sadece inferior RSLT de azalma olduğunu saptamışlardır.⁷⁴

Üstündağ ve arkadaşları primer açık açılı glokom hastalarını normal ve oküler hipertansiyonlu gözler ile karşılaştırdıkları çalışmalarında glokomlu hastalarda ortalama

RSLT’de anlamlı oranda azalma olduğunu göstermişlerdir.⁸⁹ Üstündağ RSLT ile görme alanı indisleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir.⁹⁰

Utime ve arkadaşları da OSB parametreleri ve RSLT kalınlığı ile görme alandaki MD değerleri arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir.⁹¹ Aynı şekilde OKT ölçümleri ile GA testi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir.^{92, 93}

Ortalama RSLT kalınlığının tüm evreler arasında anlamlı farka sahip olması zaten daha önceden de öne sürüldüğü üzere RSLT tabakasının glokomun tanı ve takibinde önemli bir parametre olarak yerini koruyor olduğu gerçeğini desteklemektedir.

Tüm bu parametrelerin glokomun tanısında duyarlılığı ve özgüllüğünü karşılaştırmak amacıyla ROC analizleri yapıldı. ROC eğrileri çizildi ve tüm parametrelerin AUROC değerleri karşılaştırıldı. Optik sinir başı parametreleri en yüksek AUROC değerlerine sahipken bunu RSLT kalınlığı, maküla kalınlığı ve maküla volümü izledi. Optik sinir başı parametreleri AUROC değerleri C/D, CD vertikal, C/D horizontal ve cup alanı şeklinde büyükten küçüğe doğru sıralanıyordu. Peripapiller RSLT kalınlığına ait AUROC değerlerine bakıldığında en yüksek değer ortalama RSLT kalınlığına aitken bunu sırasıyla superior, inferior, nazal ve temporal kadranlar izliyordu. Bu sıra aynı zamanda sinir lifi tabakasının glokomdan etkilenme sırasını da yansıtmaktadır Maküla volümüne ait verilerin arasında en yüksek AUROC değeri ortalama volüme aitken en düşük değerler sırasıyla fovea volümüne ve iç nazal segment volümüne aitti. Maküla kalınlığı değerleri de buna paralel olarak izlendi. Bu sonuçlar foveanın daha önce bahsedilen sebeplerden glokomatöz hasarın derecesinden etkilenmediği ve iç nazal segmentin yani papillomaküler hattın glokomun son evrelerine kadar korunduğu yolundaki bilgiyi destekler görünmektedir.

Wollstein ve arkadaşları glokomatöz hasarın tespitinde üç OKT tarama bölgesini karşılaştırdıkları çalışmada OSB ve peripapiller RSLT tabakası AUROC değerlerini maküla volümü ve maküla kalınlığından anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bu sonucu maküla taramasının santral 20 derecelik bir alandan elde edildiği ve glokomatöz hasarın bu bölgenin dışında kalıyor olabileceği ve ikinci olarakta RSLT kalınlık ölçümünün glokomatöz hasara daha spesifik olan sinir lifi tabakası ölçümü yaparken maküla volümü ve kalınlığının tüm retinayı değerlendirdiği bilgisine dayandırmışlardır. OSB ve RSLT arasında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.⁶⁸

Ojima ve arkadaşları peripapiller RSLT parametreleri ile maküla parametrelerinin AUROC değerlerini karşılaştırmışlar ve ortalama RSLT kalınlığının maküler volüm ve maküla kalınlığından daha iyi bir tanısal güç olduğu sonucuna varmışlardır. Peripapiller parametreler arasında ortalama RSLT kalınlığı en yüksek AUROC değerine sahipken, maküla kalınlığının da maküla volümüne oranla daha yüksek AUROC değerlerine sahip olduğu görülmüştür.⁷⁷

Medeiros ve arkadaşları maküla segmentleri içinde en yüksek AUROC değerini alt dış maküladan, ikinci en yüksek değeri ise ortalama maküla kalınlığından elde etmişlerdir.⁸⁷ RSLT analizinde ortalama RSLT ve inferior RSLT AUROC değerlerini anlamlı oranda yüksek yüksek bulmuşlardır. Optik disk parametrelerinden en yüksek değerlere sahip olanlar ise sırasıyla C/D oranı ve vertikal C/D oranı olarak tespit edilmiştir.

Guedes ve arkadaşlarının RSLT kalınlığı ve maküla parametrelerini karşılaştırdığı çalışmada RSLT AUROC değeri daha yüksek olarak tespit edilmiştir.⁷⁴

Çalışmamızın en önemli sınırlayıcı yanı kontrol grubu ve hasta grubu arasındaki yaş farkının istatistiksel olarak anlamlı oranda kontrol grubu lehine olmasıdır. Yaş ilerledikçe RSLT kalınlığında düşme olmaktadır. Gruplar arası bu yaş farkının maküla volümü üzerinde etkilerini araştırmak için regresyon analizi yapılmış ve yaş faktörünün maküla volümünün en fazla %6'sını etkilediği görülmüştür. ($R^2:0.057$) (Şekil 6)

6. SONUÇ

OKT glokomun bilinen yapısal defektlerini göstermede objektif ve kantitatif veriler sağlar. Özellikle OSB ve peripapiller RSLT kalınlığı ölçümünün glokomun tanı ve takibindeki yeri üzerine yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Glokomda OKT ile ölçülen maküla volümünün kullanımı diğer parametrelerin kullanımına göre nispeten yeni bir yaklaşımdır.

Glokomun tanı ve takibinde maküla volüm değişiminin kullanımını araştırdığımız bu çalışmada, maküla volümünde glokomun evresi ile ilişkili olarak bir azalma olduğu ve bu azalmanın erken evrelerde dahi anlamlı oranda gerçekleştiği tespit edilmiştir. Ancak tanısal gücünün OSB ve RSLT değerlendirmesinin biraz altında kalıyor olması glokomun tanı ve takibinde tek başına maküla volümünün kullanılmasını kısıtlamaktadır. Maküla bölgesinin ganglion hücre sayısının göreceli fazlalığı sebebiyle glokomatöz hasara duyarlı olması ve OCT ile maküla bölgesi analizinin kullanıcı bağımlılığının daha az olması gibi üstünlükleri göz önüne alındığında, maküla volümünün glokomun değerlendirilmesinde OSB ve peripapiller RSLT kalınlığı ölçümleri ile birlikte kullanılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Kanski J. Clinical Ophthalmology, fourth edition ed: Butterworth-Heineman London 1999.194-201
2. Ophthalmology AAo. Glaucoma: AAO, 2007.44-57
3. Allingham RR. Shields' Textbook of Glaucoma: Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2005.73-101
4. Bengtsson B. The alteration and asymmetry of cup and disc diameters. Acta Ophthalmol (Copenh) 1980;58:726-32.
5. Schwartz JT, Reuling FH, Garrison RJ. Acquired cupping of the optic nerve head in normotensive eyes. Br J Ophthalmol 1975;59:216-22.
6. Bengtsson B, Holmin C, Krakau CE. Disc hemorrhage and glaucoma. Acta Ophthalmol (Copenh) 1981;59:1-14.
7. Schwartz B. Optic disc changes in ocular hypertension. Surv Ophthalmol 1980;25:148-54.
8. Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race-, age-, gender-, and refractive error-related differences in the normal optic disc. Arch Ophthalmol 1994;112:1068-76.
9. Chi T, Ritch R, Stickler D, Pitman B, Tsai C, Hsieh FY. Racial differences in optic nerve head parameters. Arch Ophthalmol 1989;107:836-9.
10. Girkin CA, McGwin G, Jr., McNeal SF, DeLeon-Ortega J. Racial differences in the association between optic disc topography and early glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44:3382-7.
11. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disk morphometry in high myopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1988;226:587-90.
12. Ong LS, Mitchell P, Healey PR, Cumming RG. Asymmetry in optic disc parameters: the Blue Mountains Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:849-57.
13. Hitchings RA, Spaeth GL. The optic disc in glaucoma. I: Classification. Br J Ophthalmol 1976;60:778-85.
14. Betz P, Camps F, Collignon-Brach J, Lavergne G, Weekers R. Biometric study of the disc cup in open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1982;218:70-4.

15. Jonas JB, Fernandez MC, Sturmer J. Pattern of glaucomatous neuroretinal rim loss. *Ophthalmology* 1993;100:63-8.
16. Shin DH, Lee MK, Briggs KS, Kim C, Zeiter JH, McCarty B. Intraocular pressure-related pattern of optic disc cupping in adult glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:542-6.
17. Garway-Heath DF, Ruben ST, Viswanathan A, Hitchings RA. Vertical cup/disc ratio in relation to optic disc size: its value in the assessment of the glaucoma suspect. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1118-24.
18. Airaksinen PJ, Drance SM, Schulzer M. Neuroretinal rim area in early glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1985;99:1-4.
19. Drance SM, Fairclough M, Butler DM, Kottler MS. The importance of disc hemorrhage in the prognosis of chronic open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:226-8.
20. Susanna R, Drance SM, Douglas GR. Disc hemorrhages in patients with elevated intraocular pressure. Occurrence with and without field changes. *Arch Ophthalmol* 1979;97:284-5.
21. Hendrickx KH, van den Enden A, Rasker MT, Hoyng PF. Cumulative incidence of patients with disc hemorrhages in glaucoma and the effect of therapy. *Ophthalmology* 1994;101:1165-72.
22. Airaksinen PJ, Mustonen E, Alanko HI. Optic disc hemorrhages precede retinal nerve fibre layer defects in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981;59:627-41.
23. Shihab ZM, Lee PF, Hay P. The significance of disc hemorrhage in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1982;89:211-3.
24. Bengtsson B. Optic disc haemorrhages preceding manifest glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68:450-4.
25. Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103:1014-24.
26. Radius RL, de Bruin J. Anatomy of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21:745-9.
27. Radius RL. Thickness of the retinal nerve fiber layer in primate eyes. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1625-9.

28. Wilensky JT, Kolker AE. Peripapillary changes in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1976;81:341-5.
29. Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:919-26.
30. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Parapapillary atrophy and retinal vessel diameter in nonglaucomatous optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2942-7.
31. Buus DR, Anderson DR. Peripapillary crescents and halos in normal-tension glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1989;96:16-9.
32. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Glaucomatous parapapillary atrophy. Occurrence and correlations. *Arch Ophthalmol* 1992;110:214-22.
33. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976;74:532-72.
34. Schwartz B. New techniques for the examination of the optic disc and their clinical application. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81:227-35.
35. Shields MB, Martone JF, Shelton AR, Ollie AR, MacMillan J. Reproducibility of topographic measurements with the optic nerve head analyzer. *Am J Ophthalmol* 1987;104:581-6.
36. Mikelberg FS, Airaksinen PJ, Douglas GR, Schulzer M, Wijsman K. The correlation between optic disk topography measured by the video-ophthalmograph (Rodenstock analyzer) and clinical measurement. *Am J Ophthalmol* 1985;100:417-9.
37. Miller E, Caprioli J. Regional and long-term variability of fundus measurements made with computer-image analysis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:171-6.
38. Varma R, Spaeth GL. The PAR IS 2000: a new system for retinal digital image analysis. *Ophthalmic Surg* 1988;19:183-92.
39. Dandona L, Quigley HA, Jampel HD. Reliability of optic nerve head topographic measurements with computerized image analysis. *Am J Ophthalmol* 1989;108:414-21.
40. Goldmann H, Lotmar W. Rapid detection of changes in the optic disc: stereo-chronoscopy. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1977;202:87-99.

41. Goldmann H, Lotmar W. Quantitative studies in stereochronoscopy (Sc): application to the disc in glaucoma. I. Phenomenology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1984;222:38-42.
42. Berger JW, Patel TR, Shin DS, Piltz JR, Stone RA. Computerized stereochronoscopy and alternation flicker to detect optic nerve head contour change. *Ophthalmology* 2000;107:1316-20.
43. Takamoto T, Schwartz B. Stereochronometry: quantitative measurement of optic disc cup changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1445-9.
44. Heijl A, Bengtsson B. Diagnosis of early glaucoma with flicker comparisons of serial disc photographs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2376-84.
45. Weinreb RN, Dreher AW, Bille JF. Quantitative assessment of the optic nerve head with the laser tomographic scanner. *Int Ophthalmol* 1989;13:25-9.
46. Dreher AW, Weinreb RN. Accuracy of topographic measurements in a model eye with the laser tomographic scanner. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:2992-6.
47. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, Sample PA, Weinreb RN. Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma* 1998;7:121-7.
48. Vihanninjoki K, Teesalu P, Burk RO, Laara E, Tuulonen A, Airaksinen PJ. Search for an optimal combination of structural and functional parameters for the diagnosis of glaucoma. Multivariate analysis of confocal scanning laser tomograph, blue-on-yellow visual field and retinal nerve fiber layer data. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238:477-81.
49. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, Mikelberg FS. Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1730-42.
50. Iester M, Swindale NV, Mikelberg FS. Sector-based analysis of optic nerve head shape parameters and visual field indices in healthy and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 1997;6:370-6.
51. Iester M, Mikelberg FS, Drance SM. The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology* 1997;104:545-8.
52. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998;105:1557-63.

53. Asawaphureekorn S, Zangwill L, Weinreb RN. Ranked-segment distribution curve for interpretation of optic nerve topography. *J Glaucoma* 1996;5:79-90.
54. Woon WH, Fitzke FW, Bird AC, Marshall J. Confocal imaging of the fundus using a scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1992;76:470-4.
55. Fitzke FW, Masters BR. Three-dimensional visualization of confocal sections of in vivo human fundus and optic nerve. *Curr Eye Res* 1993;12:1015-8.
56. Chihara E, Takahashi F, Chihara K. Assessment of optic disc topography with scanning laser ophthalmoscope. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:1-6.
57. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:627-36.
58. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-60.
59. Knighton RW, Huang XR, Greenfield DS. Analytical model of scanning laser polarimetry for retinal nerve fiber layer assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:383-92.
60. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology* 1998;105:224-31.
61. Asrani S, Challa P, Herndon L, Lee P, Stinnett S, Allingham RR. Correlation among retinal thickness, optic disc, and visual field in glaucoma patients and suspects: a pilot study. *J Glaucoma* 2003;12:119-28.
62. Özçetin H. *Optikal Koherens Tomografi, Birinci Baskı* ed. Ankara Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti. , Ankara 2007.
63. Bressler NM. *Essential OCT*. Dublin: Carl Zeiss Meditec., 2006.
64. Özçetin H. *Optikal Koherens Tomografi*. Ankara: Pozitif matbaacılık Ltd. Şti.,Ankara 2007:1-13.
65. Puliafito CA. *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*.Slack, Thorofare, 1996
66. Bouma BE. *Handbook of Optical Coherence Tomography*: Marcel Dekker Inc., 2002.

67. Chang R, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2008;19:127-35.
68. Wollstein G, Ishikawa H, Wang J, Beaton SA, Schuman JS. Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage. *Am J Ophthalmol* 2005;139:39-43.
69. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:3-9.
70. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114:1046-52.
71. Hougaard JL, Ostensfeld C, Heijl A, Bengtsson B. Modelling the normal retinal nerve fibre layer thickness as measured by Stratus optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1607-14.
72. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, et al. Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye* 2009;23:171-5.
73. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003;121:41-6.
74. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003;110:177-89.
75. Zeimer R, Shahidi M, Mori M, Zou S, Asrani S. A new method for rapid mapping of the retinal thickness at the posterior pole. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1994-2001.
76. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003;135:838-43.
77. Ojima T, Tanabe T, Hangai M, Yu S, Morishita S, Yoshimura N. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness and macular volume for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:197-203.
78. Giovannini A, Amato G, Mariotti C. The macular thickness and volume in glaucoma: an analysis in normal and glaucomatous eyes using OCT. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002;236:34-6.

79. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:586-96.
80. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:135-46.
81. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
82. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453-64.
83. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999;106:570-9.
84. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123:464-70.
85. Desatnik H, Quigley HA, Glovinsky Y. Study of central retinal ganglion cell loss in experimental glaucoma in monkey eyes. *J Glaucoma* 1996;5:46-53.
86. Frishman LJ, Shen FF, Du L, et al. The scotopic electroretinogram of macaque after retinal ganglion cell loss from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:125-41.
87. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Jr., Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005;139:44-55.
88. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* 2004;138:218-25.
89. Üstündağ C KM, Yetik H. Normal, oküler hipertansiyonlu ve glokomlu gözlerde OKT ile saptanan retina sinir lifi kalınlıkları. *T Oft Gaz* 2000;30:773-779.

90. Üstündağ. Glokomlu gözlerde OKT ile saptanan retina sinir lifi kalınlıkları ve görme alanı indeksleri arasındaki korelasyonu T Oft Gaz;31:600-604.
91. Utine CA, Eren H, Perente İ, Bayraktar Ş, Yılmaz ÖF. Primer Açık Açılı Glokom Olgularının Görme Alanı Defekt Skorlamasına Göre Optik Koherens Tomografi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi. Glokom-Katarakt 2006;1:165-170.
92. Hoh ST, Greenfield DS, Mistlberger A, Liebmann JM, Ishikawa H, Ritch R. Optical coherence tomography and scanning laser polarimetry in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol 2000;129:129-35.
93. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma. Ophthalmology 2000;107:1309-15.