



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI VE DİABETİK BİREYLERDE TRANSLAMİNER BASINÇ FARKI,
LAMİNA KRİBROZA YERLEŞİM YERİ, KALINLIĞI VE OKT
ANJİYOGRFİK VASKÜLER YOĞUNLUK BULGULARININ
RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Esin İLHAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2017



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI VE DİABETİK BİREYLERDE TRANSLAMİNER BASINÇ FARKI,
LAMİNA KRİBROZA YERLEŞİM YERİ, KALINLIĞI VE OKT
ANJİYOGRFİK VASKÜLER YOĞUNLUK BULGULARININ
RETROSPEKTİF OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Esin İLHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehmet BAYKARA

BURSA - 2017

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntemler	13
Bulgular.....	16
Tartışma.....	22
Sonuç.....	29
Kaynaklar.....	31
Teşekkürler	36
Özgeçmiş.....	37

ÖZET

Sağlıklı ve Diabetik Bireylerde Translaminer Basınç Farkı, Lamina Kribroza Yerleşim Yeri, Kalınlığı ve OKT Anjiyografik Vasküler Yoğunluk Bulgularının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Çalışmamızın amacı, sağlıklı ve diabetik bireylerde ki translaminer basınç farkı, lamina kribroza yerleşim yeri ve kalınlığı bulgularının karşılaştırılması ve diabetes mellitusun bu parametreler üzerine etkisini araştırmak.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde izlenen diabetik ve diabetik olmayan 140 olgunun göz muayene ve optik koherens tomografi (OKT) sonuçlarının bulunduğu hasta dosyaları retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların 71'i kadın, 69'u erkekti. Hastaların 79'u diabetik, 61'i non-diabetik grupta iki başlık altında değerlendirildi.

Tüm olguların görme keskinliği, Goldmann aplanasyon tonometresi kullanılarak göz içi basıncı ölçümleri, biomikroskopi ve göz dibi incelemesi, pakimetri, aksiyel uzunluk, OKT ve OKT anjiyografik tetkikleri değerlendirildi.

Yapılan OKT ölçümlerinden değerlendirilen lamina kribroza kurvatur indexi diabetiklerde 13,717 (5,74-33,91) ve non-diabetikler de 13,118 (5,53-27,05) benzerdi ($p=0,181$). Lamina kribroza derinliği diabetiklerde 308 (122-622) μm , non-diabetiklerde 354 (158-677) μm idi. Lamina kribroza kalınlığı diabetiklerde $317,43 \pm 43,169$ μm , non-diabetiklerde $339,43 \pm 37,688$ μm idi ve her iki parametre de anlamlı farklı bulundu (her ikisi için de $p < 0,001$). Lamina kribroza kalınlık ve derinlik parametreleri koroidal kalınlığı da içerdiği için, bu farkın diabetes mellitus'un koroidal tabaka üzerinde yaptığı değişikliklere bağlı olabileceği düşünüldü.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda lamina kribrozanın morfolojik yapısı nedeniyle lamina kribroza kurvatur indeksinin, lamina kribroza derinliğinden daha değerli bir parametre olabileceği düşünüldü. OKT

anjiografi görüntülerinin değerlendirilmesi ile diabetik grubun ortalama vasküler yoğunluk gradiyenti 123,82(43,78-188,88), non-diabetik grubun 163,20 (104,87-206,98) bulundu. İki grup anlamlı farklı bulundu ($p<0,001$). OKT anjiografi, pratik ve non-invaziv işlem olması nedeni ile gelecekte bir çok retina ve koroidi etkileyebilecek hastalıkların erken tanı, takip ve prognozunda belirleyici olabileceği dūřunıldı.

Anahtar Kelimeler: Diabet, SD-OKT, Lamina kribroza kalınlığı, Lamina kribroza kurvatur indeksi, OKT anjiografi.



SUMMARY

Retrospective Comparison of Translaminar Pressure Difference, Lamina Cribrosa Location, Thickness and OCT Angiographic Vascular Density Findings in Healthy and Diabetic Subjects

The aim of our study is to investigate the effect of translaminar pressure difference, location and thickness of lamina cribrosa in healthy and diabetic subjects and the effect of diabetic mellitus on these parameters.

Patients with ophthalmic examination and optical coherence tomography (OCT) results of 140 diabetic and non-diabetic patients who were followed up at Uludag University School of Medicine Department of Ophthalmology were retrospectively analyzed. Seventy one of the patients were female, 69 were male. Seventy-nine of the patients were diabetic, and 61 were in the non-diabetic group.

All cases were evaluated for visual acuity, intraocular pressure measurements using Goldmann applanation tonometry, biomicroscopy and ocular examination, pachymetry, axial length, OCT and OCT angio examinations.

The lamina cribrosa curvature index assessed by OCT measurements was 13,717 (5,74-33,91) in diabetics and 13,118 (5,53-27,05) in non-diabetics ($p = 0,181$). The depth of lamina cribrosa was 308 (122-622) μm in diabetics and 354 (158-677) μm in non-diabetics. The thickness of the lamina cribrosa was $317,43 \pm 43,169 \mu\text{m}$ in diabetics and $339,43 \pm 37,688 \mu\text{m}$ in non-diabetics and both parameters were significantly different ($p < 0.001$ for both). Since lamina cribrosa thickness and depth measurements includes choroidal thickness we believe that the difference is due to the effects of diabetes on the choroid.

Because of the morphological structure of the lamina cribrosa as a result of the evaluations made, it is thought that the lamina cribrosa curvatur index may be a more valuable parameter than the depth of lamina cribrosa. Assessment of OCT angiography revealed that the mean vascular density gradient in the diabetic group was 123.82 (43.78-188.88), and the non-diabetic group was 163.20 (104.87-206.98). The two groups were significantly different ($p < 0.001$). It is thought that OCT angiography is a practical and non-invasive procedure and may be a determinant in early diagnosis, follow-up and prognosis of diseases that may affect many retina and choroid in the future.

Keywords: Diabetes, SD-OCT, Lamina cribrosa thickness, Lamina cribrosa kurvatur index, OCT angiography.

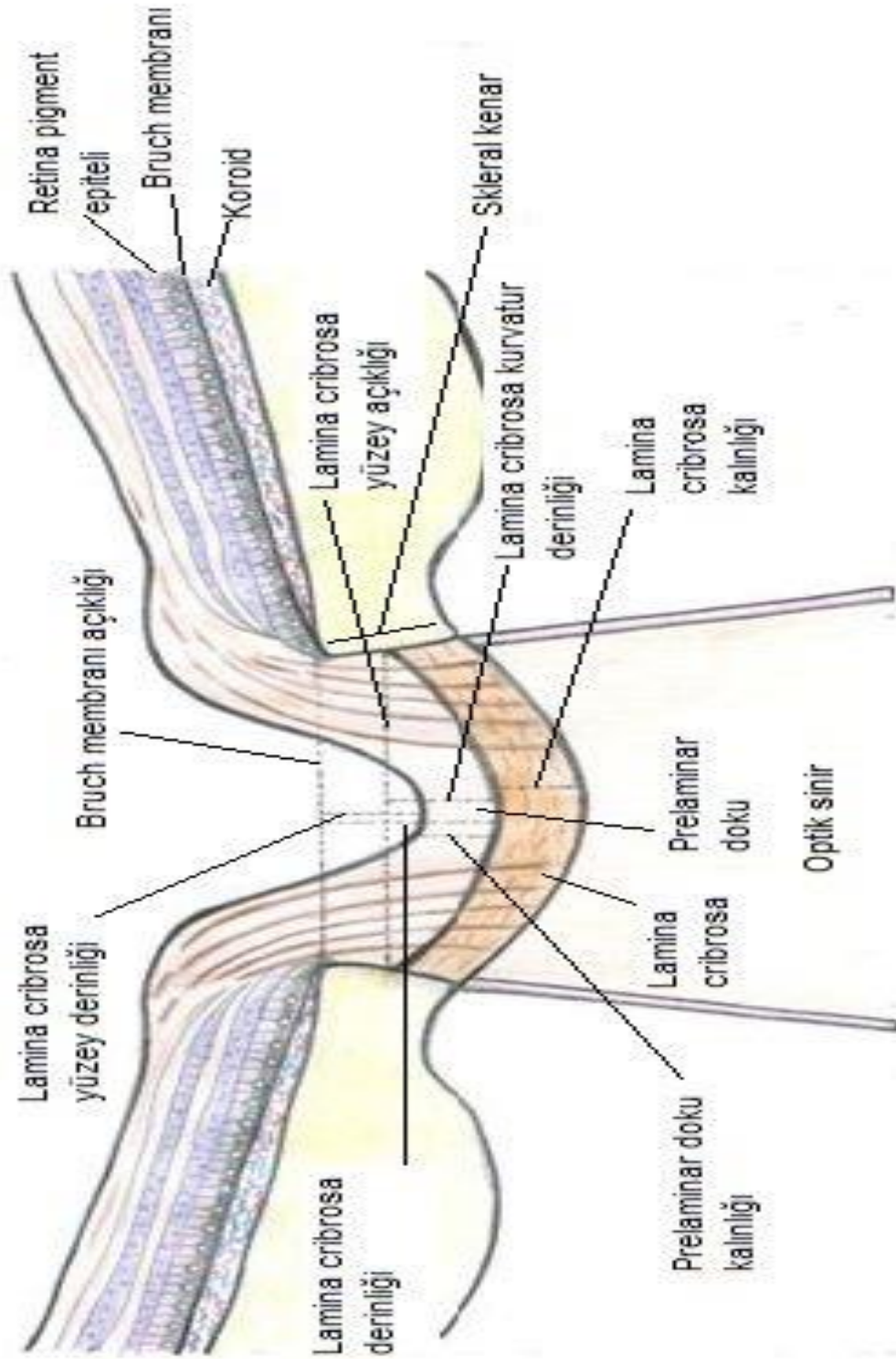
GİRİŞ

Optik sinir başı hem glokom, hem diğer optik siniri etkileyebilecek hastalıkların değerlendirilmesinde önem arz eden bir yapıdır.

Glokom, optik disk değişiklikleri ve görme alanı kaybı ile karakterize ilerleyici optik nöropatidir. Glokom sadece göz ile sınırlı bir hastalık olarak düşünülse de; retina ve optik sinir, merkezi sinir sisteminin (MSS) bir parçası olarak kabul edilmektedir. Translamina kribrosa basınç farkı ve gradientinin ve ayrıca peripapiller bölgedeki serobrospinal sıvı (SSS) stazının da glokom patogenezinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (1-5). Glokomun biyolojik temeli ve ilerleyişini hızlandıran etkenler henüz tam olarak aydınlatılamasa da lamina kribroza olarak adlandırılan elek benzeri bağ doku yapısının, retina ganglion hücreleri' nin savunmasız kaldığı ve aksonal hasara uğradığı esas bölge olduğu düşünülmektedir (6). Glokomatöz optik nöropatide GİB' den bağımsız faktörler rol oynayabilmektedir. Klinik ve deneysel çalışmalarda; SSS basıncı ile sistemik arteriyel kan basıncı, GİB ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında fizyolojik ilişki olduğu gösterilmiştir. Kedilerde düşük SSS basıncının glokomatöz optik sinir hasarı gelişimiyle ilişkisi gösterilmiştir (1, 7-9). Ayrıca sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında; NTG hastalarında SSS basıncının düşük ve translaminer basınç gradienti farkının yüksek olduğu gösterilmiştir (10). Anatomik nedenlerden dolayı; orbital SSS basıncı ve optik sinir doku basıncı, GİB'e karşı retrolaminer ters basıncı oluşturmakta ve translaminer basınç ve gradiente katkı sağlamaktadır. Artmış translaminer basınç farkı ve gradienti glokomatöz optik sinir hasarında önemli olup, düşük orbital SSS basıncı, NTG patogenezinde rol oynamaktadır. Kan basıncı ve SSS basıncı arasındaki ilişkiden dolayı düşük kan basıncı da dolaylı yoldan etki göstermektedir. Anatomik olarak arka sklerada lokalize olan lamina kribroza (LK), göz içi ve göz dışı boşluklardaki basınç farkını korumaya yardımcı olur (11). Primatlarda yapılan deneysel çalışmalarda LK daki morfolojik değişikliklerin hastalığın erken evrelerinde oluştuğu öne sürülmektedir. Bu nedenle LK yapısındaki değişikliklerin erken fark edilebilmesi, bunların faydalı

birer tanısal ve prognostik işaret olmasını sağlayabilir (12). Ancak rutin klinik muayenede LK, nöroretinal ve skleral çerçeve, koroid ve retina pigment epiteli (RPE) tarafından maskelenir. Glokomu olan postmortem gözlerde ve deneysel glokomlu primatlarda yapılan histolojik çalışmalarda, LK'nın arkaya doğru yer değiştirdiği gözlenmiş ancak daha güvenilir sonuçlar için in vivo ortama ihtiyaç duyulmuştur. Klinik olarak görülemeyen LK değişikliklerinin yeni bir OKT metodu olan EDI MOD OKT ile in vivo olarak görünürlüğü artmıştır (13) (Şekil-1). Sistemik hipertansiyon ve diyabet; retinal damar tıkanmaları, oküler iskemik sendrom, glokom ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon için bilinen bir risk faktörüdür. Geçmişte yapılan çalışmalarda sistemik hipertansiyon ile göz içi basıncı (GİB) arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sistemik hipertansiyon oküler hemodinamikleri etkileyerek oküler kan akımında değişikliklere neden olmaktadır. Belirgin sayıda glokomlu hastada tedavi ile GİB düşürülmesine rağmen ilerleyici hasar devam etmektedir.

Diabetes mellitusta anormal eritrosit kümeleşmesi, trombosit yapışması ve kümeleşmesinde artış mevcuttur. Glikozun yüksek olması nedeniyle salınımı artan büyüme hormonu fibrinojen ve alfa 2 makraglobulin gibi serum proteinlerinin sentezini arttırarak hiperviskoziteye neden olur. Diabetes mellitusta görülen bazal membran ve endotel hasarı da kan akımında değişikliklere yol açar (14). Vasküler teoriye göre, kan akımının azalmasına bağlı olarak gelişen iskemi glokomatöz hasara yol açmaktadır.



Şekil-1: Lamina kribroza ve ilişkili yapıların şematik çizimi.

Glokomun etyolojisinde artmış göz içi basıncının yanında nörotoksisite, azalmış oküler kan akımı, oküler vasküler disregülasyon ve sistemik kan basıncı değişikliklerinin olası katkıda bulunan faktörler olduğu düşünülmektedir. Gözün tüm dokularının ve özellikle iskemiye en duyarlı olan optik sinir başındaki oküler dolanım denge terazisinin sağlıklı çalışabilmesi için, yeterli bir oküler perfüzyona ve dolayısıyla oküler perfüzyon basıncına (OPB) gereksinimi vardır (15). Yani:

$$OPB = AKB - GİB$$

OPB= Oküler perfüzyon basıncı

AKB= Arteryel kan basıncı

GİB= Göz içi basıncı

Bu nedenle, her kalp atımında göze yeteri kan akımının olabilmesi için, göz içi basıncını (GİB) aşan bir kan atım farkı veya diğer deyişle oküler nabız amplitüdü (ONA) olması gerekir. Gözün içine giren ve çıkan kan hacminden hareket ederek GİB değişikliklerini saptayabiliriz (15). Kısacası;

$$\text{Sistolik GİB} - \text{Diastolik GİB} = \text{ONA} \text{ dır .}$$

Koroideal perfüzyonun sağladığı pulsatil oküler kan akımı (POKA) dakikada ortalama 650-750 mikrolitre olup %2-5'i retinal ve %85'i koroidal kökenlidir .Bunun bir kısmı pulsatil ve koroidal kökenli olup kalp atımıyla değişir. Bir kısmı ise pulsatil olmayan yapıdadır (16, 17). POKA nın indirekt yanıtı olan ONA iskemiye bağlı glokom atrofisinin değerlendirilmesinde bir kriter olarak düşünülmüş ve glokomda 100 yıldır açıklanamayan görme alanı ilerlemesi ve bazı durumlarda etki mekanizmasındaki sorunların açıklanmasında tartışma konusu olmuştur (17-25). 1962 yılından beri azalan ONA'ya PAAG ve özellikle normal tansiyonlu glokomda rastlandığı bilinmektedir (17).

Translaminer basınç gradientinde, göz içi basıncı (GİB) ve SSS basınç farkı önemli yer tutmaktadır. SSS basıncının 0 mmHg' nin altına düştüğü durumlarda orbital dokular ve piameter tampon görevi ile retrolaminer doku basıncının düşmesine engel olur (26). Santral retinal ven, lamina kribrosadan geçerken vücuttaki venler arasında en yüksek translaminer basınç gradientine maruz kalır. SSS basıncı yükseldiği zaman

venöz pulsasyon basıncı yükselmesinin indüklenmesi için minimum GİB gerekmektedir. Glokom hastalarında GİB düşürülmesi, venöz pulsasyon basıncında azalmaya neden olmaktadır (26). Normal insanlarda lamina bölgesindeki santral retinal ven endotel hücreleri arteriyal endotel hücreleriyle benzerlik göstermektedir (27). Translaminer basınç gradientindeki artış, venlerde gerilimi arttırmakta ve glokom hastalarında muhtemel damar duvar hasarında artışa sebep olmaktadır. Ayrıca erken glokom olgularında lamina kribrosada genişleme olduğu ve bunun sonucunda venöz kompresyon geliştiği maymunlarda gösterilmiştir (28).

Bu çalışmanın asıl amacı henüz glokom tanısı olmayan sağlıklı ve diabetik bireylerde translaminer basınç farkı, lamina kribroza yerleşim yeri ve kalınlığının retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır. Böylece lamina kribroza kalınlığı, lamina kribroza yapısal değerlendirilmesi ile diabetin göz hasarı oluşturmasındaki rolü ve hakkındaki yorumların, glokom tanısında kullanılabilecek optik sinir başı parametrelerindeki değişiklikler yönünden anlamlı olup olmadığına ışık tutmasıdır.

Optik Sinir Başı (OSB) Anatomisi

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

- 1- İntraoküler kısım: 1 mm
- 2- İntraorbital kısım: 25 mm
- 3- İntrakanaliküler kısım: 9 mm
- 4- İntrakranyal kısım: 16 mm

OSB, optik sinirin intraoküler kısmına verilen isimdir. OSB'nin ön yüzeyi ise optik disk olarak adlandırılır. Yaklaşık 1.200.000 RGH aksonu, 1000 demete ayrılırlar ve 200-300 adet skleral delikten geçerek göz küresini terk ederler. Optik disk makulanın 3 mm nazalinde ve 1 mm üstünde yer alır.

OSB'nin vertikal çapı 1.85-1.95 mm, horizontal çapı ise 1.70-1.80 mm'dir. OSB boyutları kişisel varyasyonlar gösterir (29, 30). Normal bir gözde optik disk alanı 2.1-2.7 mm² iken, bu varyasyonlardan dolayı genel popülasyonda optik disk alanı 0.80-6.00 mm² arasında değişebilir. Aynı kişide dahi iki göz arasında optik disk alanı farklı olabilir (31, 32). OSB'den retinal damarlarda giriş çıkış yaparlar.OSB'nin ortasında sinir liflerinden yoksun çukurluğa 'cup' (çukurluk) denir. Çukurluk dışındaki bölge 'nöroretinal rim' (NRR) olarak adlandırılır. Nöroretinal rimin en dar yeri temporalde, en geniş yeri ise altta ve üsttedir.

OSB Tabakaları

OSB önden arkaya doğru 4 tabaka halinde incelenir:

1- Yüzeysel Sinir Lifleri Tabakası (Lamina Retinalis): En içteki tabakadır. Bu tabakayı vitreustan internal limitan membran ayırır. Burada sinir lifleri miyelinsizdir (33, 34).

2- Prelaminer Tabaka (Lamina Choroidalis): OSB'nin derin retina ve koroid tabakasına paralel seyreden bölgesini tanımlar. Bu tabakada glial ve bağ doku oranı artmıştır (33, 34).

3- Lamina Kribroza Tabakası (Lamina Skleralis): Bu tabaka delikli, sert bir bağ dokusu ve elastik liflerden meydana gelmektedir. Lamina kribrozanın delikleri üst ve alt kutupta daha geniştir. Bu tabaka ekstraselüler bir matrikse sahip olup, tip 1, 2, 3 4, 5, 6 kollajen, laminin, elastin ve fibronektin içerir. Bu matrikste oluşan anormallikler artmış göz içi basıncına (GİB) bağlı olarak gelişen glokomatöz hasarın oluşumunda yardımcı rol oynar (34, 35).

4- Retrolaminer Tabaka: Optik siniri saran miyelin kılıfı bu bölgede başlar. Dolayısıyla miyelin kılıfı üreten oligodendrisitler sayıca artarak bu bölgede astrositlerin yerini alırlır (34, 36).

Optik Sinir Başı Kanlanması

Optik sinir, internal karotis arterinin kafa içinde ilk dalı olan oftalmik arterin dalları ile beslenir. Oftalmik arterin orbitada verdiği ilk dal santral retinal arterdir. Santral retinal arter, globun 8-15 mm gerisinden optik sinire girerek retina iç tabakalarının ve optik sinirin beslenmesini sağlar. Oftalmik arterin diğer bir dalı olan kısa posterior silyer arterde oftalmik arterden ayrılır ve göz küresine yakın 10-20 kadar dal verir. Oftalmik arterin dalı olan kısa posterior silyer arterler ve oftalmik arter, internal karotis arterinin diğer dallarından oluşan pial pleksus ile lamina kribroza seviyesinde anastomoz yaparak 'Zinn Haller arter halkasını' oluturur (37). Lamina kribroza tabakası bu arter halkasından, lamina retinalisin yüzeyel kısımları ise santral retinal arterin küçük dalları ile beslenir. Prelaminer bölge, peripapiller koroidden gelen sentripedal dallar tarafından kanlanır. Retrolaminer bölge, santral retinal arterin intranöral sentrifugal dalları ile pial pleksusun sentripedal dağılımından beslenir (34). Optik sinir başına ait 4 anatomik bölge şu şekilde kanlanır (38):

1- Yüzeyel sinir lifi tabakası ve peripapiller bölge: Santral retinal arterin dallarından beslenir.

2- Prelaminer bölge: Kısa posterior silyer arterin koroidal dallarından ve Zinn-Haller halkasının dallarından beslenir.

3- Lamina Kribroza: Kısa posterior silyer arter dalları, Zinn-Haller halkası ve pial arterden beslenir.

4- Retrolaminer bölge: Kısa posterior silyer arter ve santral retina arterin dalları ile pial arterlerden beslenir.

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

Optik Kohorens Tomografi

Optik Kohorens Tomografi biyolojik doku katmanlarını mikron düzeyinde yüksek çözünürlükte tomografik kesitler olarak görüntüleyen yeni bir tıbbi görüntüleme tanı yöntemidir. Dokulara gönderilen ve farklı doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki infrared ışığın yansıma gecikme zamanını ve şiddetini ölçerek dokuların ve patolojilerinin B-scan ultasonografiye benzer bir şekilde ama ondan çok daha yüksek çözünürlükte (1-15 mikron (μm)) kesit görüntülerinin alınmasına olanak tanır (39).

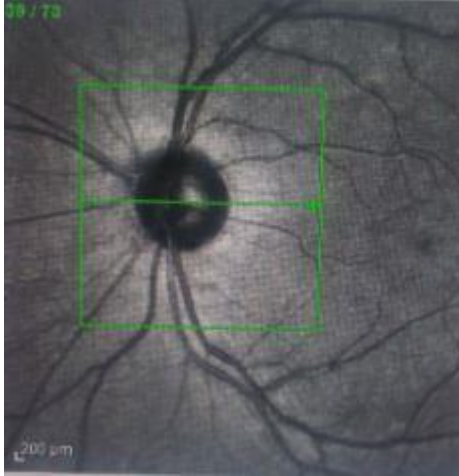
OKT retinada optik disk ve maküla gibi anatomik yerlerin görüntülenmesinin yanında; retina sinir lifi, fotoreseptörler ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlar. Ayrıca OKT görüntülemesi ile retinanın morfometrik veya kantitatif ölçümleri elde edildiğinden, hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir yöntemdir.

OKT'nin oftalmolojide ilk kullanımı Boston Tufts Üniversitesi New England Göz Merkezinde cihazın bir biomikroskop üzerine monte edilmesi ile yapılan prototip OKT'nin Dr. Puliafito ve Dr. Schuman tarafından ön segment, retina hastalıkları ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda kullanılan teknik ilk olarak Carl Zeiss firmasının Humphrey bölümü tarafından (artık Zeiss Humphrey Systems, Inc olarak biliniyor) ticari OKT olarak üretilmiştir. Bu cihazlar maküla hastalıkları, glokom tanı ve takibinde yaygın olarak kullanım alanı bulmaktadır (40, 41).

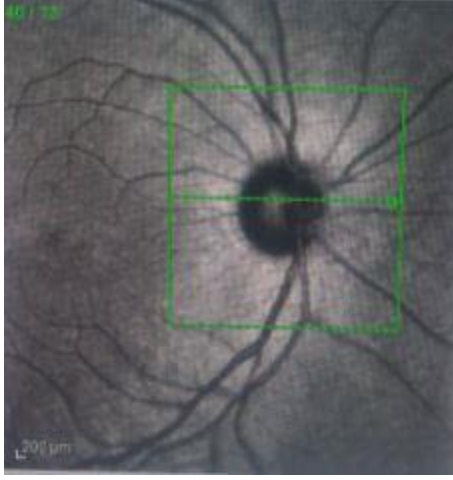
OKT'de görüntü kalitesini ifade etmede ilk çıkan cihazlarda sinyal/gürültü (signal to noise), fourier domain sistemlerde ise sinyal gücü göstergesi (signal strength indicator (SSI)) terimiyle gösterilmektedir. OKT ile elde edilen görüntülerin ve ölçümlerin güvenilir olduğunu kabul edebilmek için bu oranın 30 veya üzerinde olması gerekmektedir (Maksimum 100 üzerinden değerlendirilmektedir) (42-44).

EDI Mod OKT

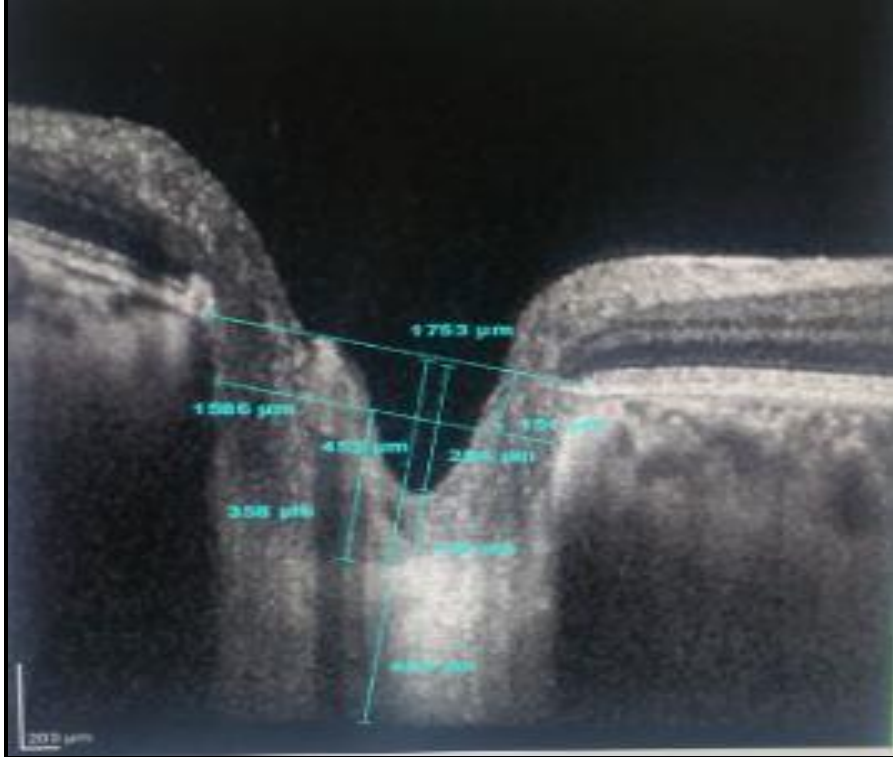
Enhanced Depth Imaging Optik Koherens Tomografi (EDI-OKT) girişimsel olmadan retina ve optik disk yapılarını görüntüleyebilen bir tekniktir. EDI-OKT tekniği, Spaide ve ark. tarafından ilk kez 2008 yılında tanımlanmıştır. Bu teknikte cihaz göze ekranın üst tarafına yakın ters bir görüntü elde edilene kadar yaklaştırılır. Oluşan görüntüde ekranın üst tarafında sklera–koroid yer almakta, yukarıdan aşağıya doğru retina tabakaları dıştan içe doğru görülebilmektedir. Bu sayede OKT ile daha derindeki yapıların daha net görüntülenebilmiştir. Spaide ve ark. bu görüntüleme için Spectralis®(Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) OKT cihazını kullanmıştır (45, 46) (Şekil-2, Şekil-3, Şekil-4, Şekil-5).



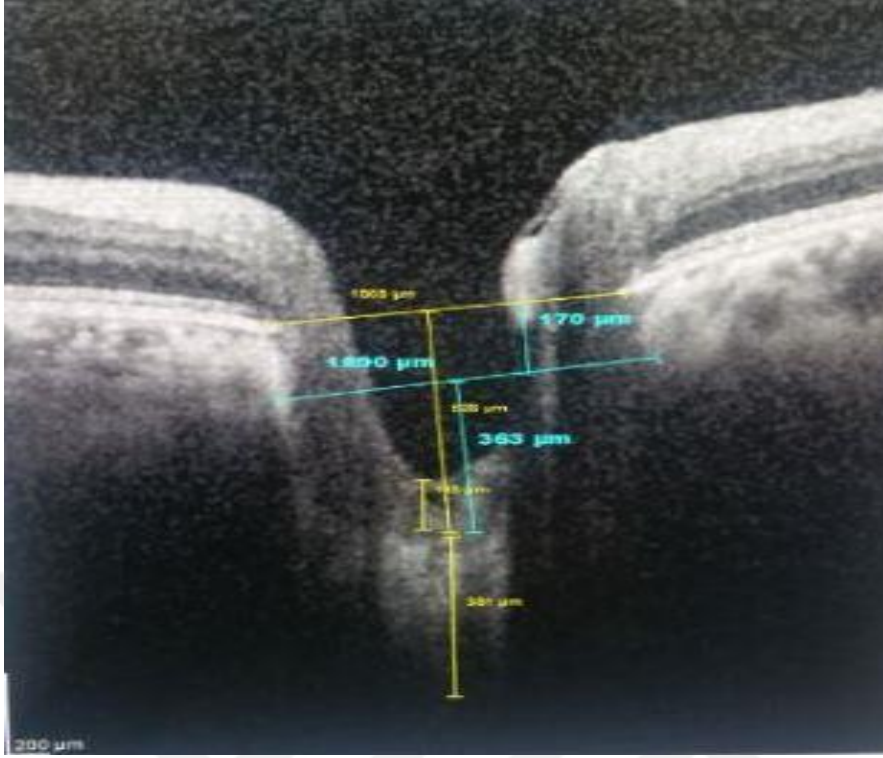
Şekil-2: Heidelberg OKT’de optik disk görüntüsü (Non-diabetik hasta).



Şekil-3: Heidelberg OKT'de optik disk görüntüsü (Diabetik hasta).



Şekil-4: Heidelberg OKT'de EDI mod çekimde lamina kribroza ve ilgili ölçümlerin hesaplanması.



Şekil-5: Heidelberg OKT'de EDI mod çekimde lamina kribroza ve ilgili ölçümlerin hesaplanması.

OKT anjiyografi:

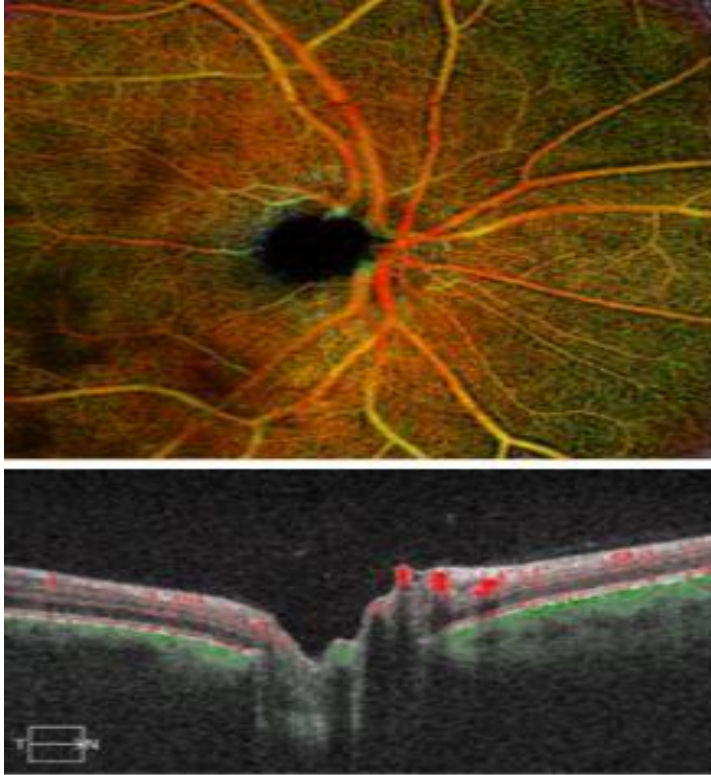
OKT anjiyografi (OKTA) hareket kontrastını kullanarak, kan akımının derinliği kodlanmış üç boyutlu görüntülerini oluşturan yeni bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde hızlı bir spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) taraması ile retinadaki aynı lokalizasyondan elde edilen tekrarlayan ölçümler karşılaştırılarak görüntülerdeki değişiklikler tespit edilir.

Retinadaki yapılar statik olduğu için tekrarlayan OKT taramaları arasındaki değişiklikler sadece göz hareketleri ve damarlardaki kan akımı nedeniyle meydana gelmektedir. Bu yöntem ile hızlı bir şekilde, dışarıdan bir kontrast boya maddesi verilmeden, non-invaziv olarak retinanın vasküler yapısının detaylı bir haritasının elde edilmesi sağlanır.

OKT anjiyografinin geleneksel anjiyografi yöntemlerine göre avantajları; non-invaziv olması, dışardan verilen kontrast boya maddesi kullanılmaması, her bir göz için taramanın yaklaşık 3-4 saniye sürmesi ve muayene sırasında tekrarlayan ölçümlerin yapılabilmesidir. OKT anjiyografi,

izole olarak retinanın farklı tabakalarındaki damar yapılarıyla ilgili bilgiler vererek diyabetik retinopati ve retina damar tıkanıklıkları gibi çeşitli retina hastalıklarında avantaj sağlamaktadır.

Optik koherens tomografi anjiyografi görüntüleri çeşitli görünümde incelenebilir. Ancak OKT anjiyogramları en sık olarak vasküler yapıların en face haritası şeklinde değerlendirilmektedir. En face görüntüleme, retinanın tüm damarlarını gösterebileceği gibi; iç, orta ve dış retina tabakalarındaki damarların da ayrı ayrı izole görüntüsünü sunabilmektedir. İstenildiği takdirde retinanın farklı damar tabakaları farklı şekilde renklendirilerek 3 boyutlu görüntü elde edilebilmektedir. Ayrıca peripapiller alanda yüzeyel görüntüleme ile radyal peripapiller damar ağı da değerlendirilebilmektedir (Şekil-6).



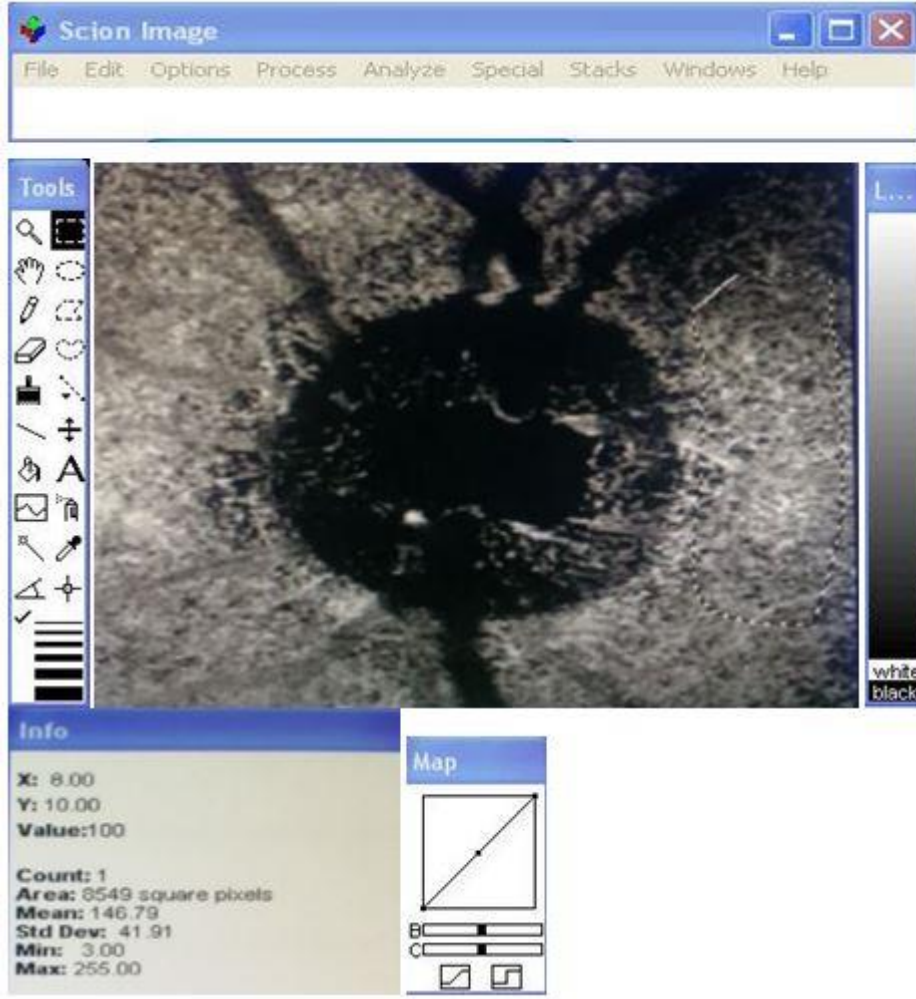
Şekil-6: OKT anjiyografide renkli optik disk ve buradan çıkan retinal damarların görüntüsü.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde izlenen ve rutin takip edilen diabetik ve diabetik olmayan olgularda oftalmik muayene ve OKT sonuçlarının bulunduğu hasta dosyaları taranarak elde edilen verilerle geriye dönük olarak yapıldı. Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruluna başvurularak onay alındı (Onay numarası: 2017-14/37).

71'i kadın, 69'u erkek, toplam 140 hastanın, 280 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireyler 2 grup halinde ele alındı. 79'u diabetik, 61'i sağlıklı idi.

Hastalar Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'nde rutin takip edilen olgular arasından seçildi. Tüm olgularda tashihsiz ve tashihli görme keskinliği (Snellen eşeli ile), pakimetri, aksiyel uzunluk, biomikroskopi ve göz dibi incelemesi, Goldmann aplanasyon tonometresi kullanılarak göz içi basıncı ölçümleri, OKT (Heidelberg marka cihaz ile) ve OKT anjiografi (Zeiss Cirrus OCT with AngioPlex marka cihaz ile) tetkikleri yapılmıştı. Prelaminer kalınlık ölçümünde optik sinir başı yüzeyinden LK'ya denk gelen yüksek refle başlangıcına kadar olan bölge esas alındı. LKK ölçümünde yüksek refletin başladığı ve bittiği yer dikkate alındı. ALKD ölçümünde Bruch Membranı seviyesinden geçen hayali çizgiden LK'nın ön sınırına kadar olan bölge ölçüldü. 'Scion image' programı kullanılarak OKT anjiografi görüntülerinden vasküler yoğunluk gradiyenti hesaplandı (Şekil-7).



Şekil-7: Scion image programında hesaplanan vasküler yoğunluk gradiyenti örneği.

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- OKT ölçümlerinde sinyal gücü 5/10 ve üzerinde olan hastalar
- Görme keskinliği, tashihle veya tashihsiz 5/10 üzerinde olan hastalar
 - Ön ve arka segment patolojileri olmayan, makulayı etkileyebilecek hastalığı, optik sinir başı anomalisi bulunmayan hastalar.
 - Sferik kırma kusuru ± 5 D ve silindirik kırma kusuru ± 3 D üzerinde olmayan hastalar.
 - Diabetik grupta ki hastalarda herhangi bir lazer, intravitreal enjeksiyon, vitroretinal cerrahi öyküsünün olmaması.

- Normal grup hastaları, herhangi bir glokomatöz ya da makula patolojisi, optik sinir başı anomalisi olmayıp takip amaçlı OKT çekilmiş hastalardan oluşturuldu.

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma sahip verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T-test, normal dağılıma sahip olmayanların iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm SD, normal dağılıma sahip olmayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise median (min.-max.) ile verilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile araştırılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher exact testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler, frekans (n) ve yüzde (%) ile verilmiştir. Tüm istatistiksel analizler, %95 güven düzeyi ve $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde IBM SPSS Statistics 21 programında yapılmıştır. Scion image programı kullanılarak verilerin mean pixel değerleri hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 140 hasta, 280 göz dahil edildi. Hastaların 69'u (%49,3) erkek, 71'i (%50,7) kadındı. Çalışmaya dahil edilen 140 hastanın 79'u (%56,4) diabetik, 61'i (%43,6) non-diabetik idi. 79 diabetik hastanın 44'ü (%55,7) erkek, 35'i (%44,3) kadındı. 61 non-diabetik hastanın 25'i (%41) erkek, 36'sı (%59) kadındı. Gruplar eşit dağılımlı idi ($p=0,084$).

Hastaların yaş ortalaması 53 (17-79) olarak hesaplandı. Diabetik hastaların yaş ortalaması 58 (17-79) iken, non-diabetik hastaların ki 42 (18-79) idi.

Tablo-1: Demografik veriler.

	DM'li hasta grubu (n=79)	Non-diabetik hasta grubu (n=61)	p değeri
Cinsiyet, E/K, n, %			
Erkek (n=69) (%49,3)	44 (%55,7)	25 (%41)	0,084
Kadın (n=71) (%50,7)	35 (%44,3)	36 (%59)	
Yaş, ort (yıl)	58 (17-79)	42 (18-79)	0,105
AL,ort (mm)	23,24 (20,5-26,9)	23,39 (21,46-28,07)	0,195
Pakimetri,ort (μm)	538,5 (461-637)	548,5 (489-610)	0,080
GİB,ort (mm Hg)	12 (10-16)	12 (10-15)	0,701
RNFL kalınlığı,ort (μm)	101 (54-143)	103 (63-12)	0,115
c/d, ort	0,3 (0,2-0,5)	0,2 (0,2-0,4)	0,189

DM, Diabetes mellitus; Ort, Ortalama; AL, Aksiyel uzunluk; GİB, Göz içi basıncı; RNFL kalınlığı, Retinal sinir lifi kalınlığı; c/d, çukurluk/disk oranı.

Diabetes mellituslu hastaların ortalama görme keskinliği 0,9 (0,4-1) iken non-diabetik hastaların ki 1 (0,6-1) idi. Diabetes mellitus ile görme keskinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,101$). Diabetes

mellituslu hastaların ortalama c/d değeri 0,3 (0,2-0,5), ortalama göz içi basıncı 12 (10-16) mmHg, ortalama göz aksiyel uzunluğu 23,24 (20,55-26,95) mm, ortalama pakimetri değeri 538,5 (461-637) μ m, ortalama RNFL değeri 101 (54-143) μ m iken, non-diabetik hastaların ise c/d değeri 0,2 (0,2-0,4), ortalama göz içi basıncı 12 (10-15) mmHg, ortalama göz aksiyel uzunluğu 23,39 (21,46-28,07) mm, ortalama pakimetri değerleri 548,5 (489-610) μ m, ortalama RNFL değeri 103 (63-129) μ m idi (Tablo-1).

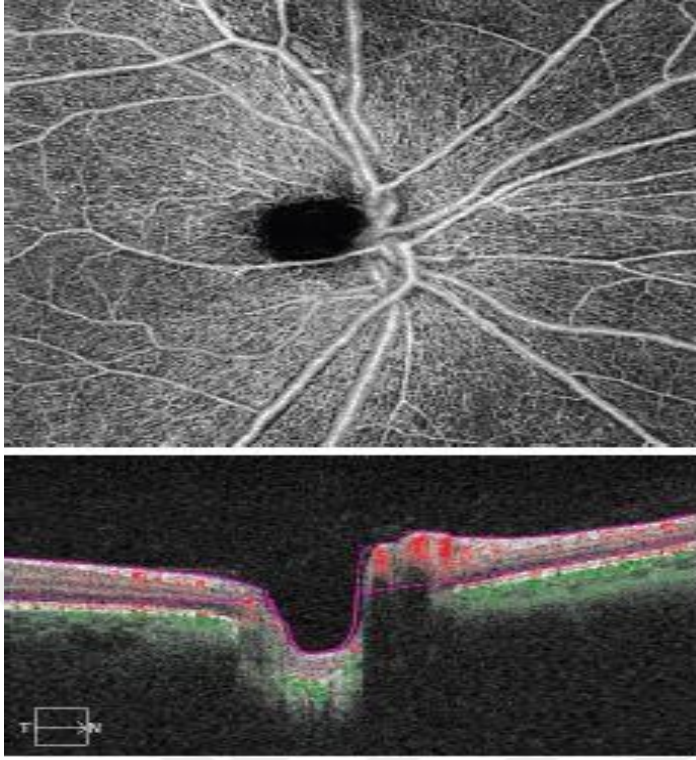
Tablo-2: Lamino kribroza kalınlığı, ilişkili ölçümler, vasküler yoğunluk gradiyenti ve translaminer basınç farkının iki grup arasındaki karşılaştırılması.

	DM'li hasta grubu	Non-diabetik hasta grubu	p değeri
Prelaminar doku kalınlığı (μ m), n	104(45-212) n=158	109(65-180) n=122	0,030
Lamina kribroza kalınlığı (μ m), n	317,43 \pm 43,169 n=158	339,43 \pm 37,688 n=122	<0,001
Anterior lamina kribroza derinliği (μ m), n	308(122-622) n=158	354(158-677) n=122	<0,001
Anterior lamina kribroza yüzey derinliği (ALYD) (μ m), n	163,35 \pm 36,831 n=158	169,02 \pm 38,021 n=122	0,209
Lamina kribroza kurvatur index, n	13,717(5,74-33,91) n=158	13,118(5,53-27,05) n=122	0,181
Vasküler yoğunluk gradiyenti, n	123,825(43,78-188,88) n=118	163,2(104,87-206,98) n=110	<0,001
Translaminer basınç farkı, n	-0,402 \pm 3,882 n=158	-2,510 \pm 3,134 n=122	<0,001

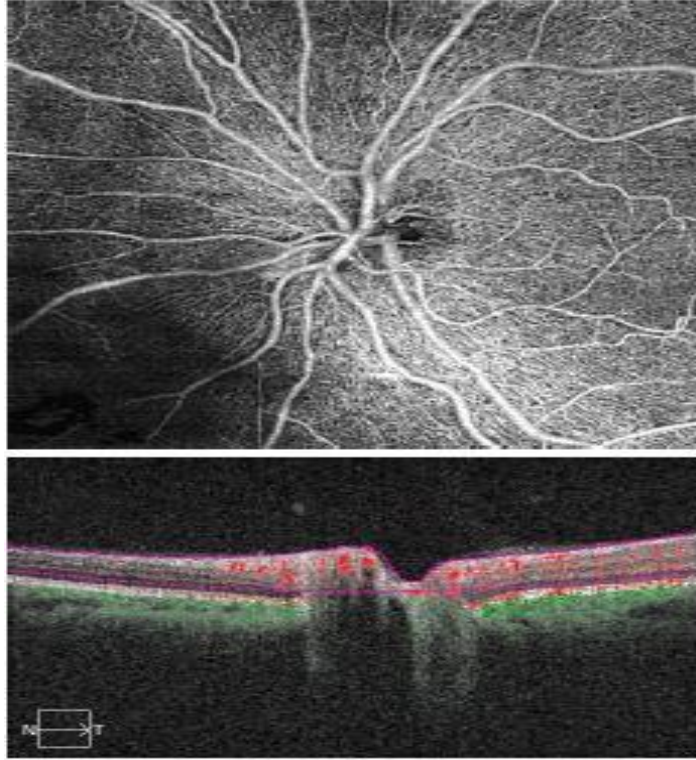
DM, Diabetes mellitus; veriler mean \pm SD veya median(min-max) olarak düzenlendi.

Diabetes mellituslu hastaların hesaplanan ortalama prelaminar doku kalınlığı 104 (45-212) μ m iken, non-diabetik hastaların ki 109 (65-180) μ m idi. Diabetes mellitus ile prelaminer doku kalınlığı arasında istatistiksel olarak

anlamli fark vardi ($p=0,030$). Ortalama prelaminar doku kalinligi non-diabetik hastaların lehine daha yüksek gözlendi ve bu fark istatikselsel olarak anlamlıydı. Diabetes mellituslu hastaların ortalama hesaplanan lamina kribroza kurvatur index değeri 13,717 (5,74-33,91) iken, non-diabetik hastaların ki 13,118 (5,53-27,05) idi. 2 grup arasında hesaplanan lamina kribroza kurvatur index değerleri açısından istatikselsel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,181$). Hesaplanan lamina kribroza kalınlığının ortalama değeri diabetes mellitus olan grupta $317,43\pm 43,169$ μm iken, non-diabetik grupta bu değer ortalaması $339,43\pm 37,688$ μm idi. iki grup arasında lamina kribroza kalınlığı açısından anlamlı fark vardi ($p<0,001$). Anterior lamina kribroza yüzey derinliği ortalaması diabetes mellitus olan grupta $163,35\pm 36,831$ μm olarak hesaplanırken, non-diabetik grupta ortalama değer $169,02\pm 38,021$ μm bulundu. İki grup arasında anterior lamina kribroza yüzey derinliği (ALYD) açısından istatikselsel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,209$). Anterior lamina kribroza derinliği diabetik olan grupta $340,47\pm 110,465$ μm , non-diabetik grupta ise $373,20\pm 102,672$ μm olarak bulundu. 2 grup arasında anterior lamina kribroza derinliği anlamlı olarak farklı idi ($p<0,001$). Diabetes mellituslu hastaların OKT angiografi görüntülerinden hesaplanarak bulunan ortalama vasküler yoğunluk gradiyenti $123,82(43,78-188,88)$ iken, non-diabetik hastaların ki $163,20(104,87-206,98)$ idi (Şekil-8, Şekil-9). Diabetes mellitus ile vasküler yoğunluk gradiyenti anlamlı olarak farklı saptanmıştır ($p<0,001$). Ortalama vasküler yoğunluk gradiyenti diabetes mellituslu hastaların lehine daha düşük değerlerde hesaplandı ve bu istatikselsel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Translaminar basınç farkı ortalaması diabetes mellitus olan grupta $-0,402\pm 3,882$ iken, non-diabetik grupta $-2,510\pm 3,134$ idi. Diabetes mellitus olan grupta translaminar basınç farkı istatikselsel olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo-2).



Şekil-8: OKT anjiografide bruch membranından geçen mesafedeki optik disk görüntüsü (Non-diabetik hasta).



Şekil-9: OKT anjiografide bruch membranından geçen mesafedeki optik disk görüntüsü (Diabetik hasta).

Tablo-3: Translaminer basınç farkı ile lamina kribroza ilişkili ölçümlerin korelasyonu.

	n	r	p değeri
Translaminer basınç farkı ile prelaminar doku kalınlığı (µm)	280	0,023	0,697
Translaminer basınç farkı ile lamina kribroza kalınlığı (µm)	280	0,047	0,436
Translaminer basınç farkı ile anterior lamina kribroza derinliği (µm)	280	-0,340	<0,001
Translaminer basınç farkı ile anterior lamina kribroza yüzey derinliği (ALYD) (µm)	280	-0,227	<0,001
Translaminer basınç farkı ile lamina kribroza kurvatur index	280	-0,141	0,18
Translaminer basınç farkı ile vasküler yoğunluk gradiyenti	228	-0,398	<0,001

DM, Diabetes mellitus; r, korelasyon.

Translaminer basınç farkı, lamina kribroza kalınlığı ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0,436$). Aynı şekilde prelaminar doku kalınlığı ile de translaminer basınç farkı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,697$). Bunun yanı sıra translaminer basınç farkı ile anterior lamino kribroza derinliği, anterior lamina kribroza yüzey derinliği (ALYD), lamina kribroza kurvatur index, hesaplanan vasküler yoğunluk gradiyentleri arasında ters yönde anlamlı ilişki bulundu (p değerleri sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,018$, $p<0,001$). (r degerleri sırası ile $r=-0,340$, $r=-0,227$, $r=-0,141$, $r=-0,398$) (Tablo-3).

Diabetik ve non-diabetik hasta gruplarının translaminer basınç farklarının diğer değişkenlerle olan ilişkisi de değerlendirildi. Diabetik hasta grubunda translaminer basınç farkı ile lamina kribroza kalınlığı, prelaminer doku kalınlığı, lamine kribrosa kurvatur indeksi arasında istatistiksel olarak

anlamli bir ilişki mevcut değildi (p değerleri sırası ile $p=0,438$, $p=0,710$, $p=0,054$). Aynı hasta grubunda translaminer basınç farkı ile anterior lamina kribrosa derinliği ve anterior lamina kribrosa yüzey derinliği (ALYD) arasında negatif yönde korele istatistiksel olarak anlamli bir ilişki vardı (sırası ile $r=-0,299$, $p<0,001$, $r=-0,294$, $p<0,001$). Trans laminer basınç farkı ile OKT anjiyografi görüntülerinden hesaplanarak bulunan vasküler yoğunluk gradiyenti değerleri arasında negatif yönde, istatistiksel anlamli korelasyon bulundu ($r=-0,451$, $p<0,001$). Lamina kribrosa kurvatur indeksi ile vasküler yoğunluk gradiyenti arasındaki korelasyon pozitif yönde ilişkili ve istatistiksel olarak anlamli idi ($r=0,182$, $p=0,049$) (Tablo-3).

Non-diabetik hasta grubunda translaminer basınç farkı ile lamina kribrosa kalınlığı, prelaminer doku kalınlığı, anterior lamina kribrosa yüzey derinliği (ALYD) arasında istatistiksel olarak anlamli bir ilişki mevcut değildi (p değerleri sırası ile $p=0,705$, $p=0,6$, $p=0,296$). Aynı hasta grubunda translaminer basınç farkı ile anterior lamina kribrosa derinliği, lamina kribrosa kurvatur indeksi arasında negatif yönde korele istatistiksel olarak anlamli bir ilişki vardı (sırası ile $r=-0,265$, $p<0,001$, $r=-0,191$, $p=0,034$). Trans laminer basınç farkı ile vasküler yoğunluk gradiyenti değerleri arasında negatif yönde, istatistiksel anlamli korelasyon bulundu ($r=-0,235$, $p=0,013$) (Tablo-3).

TARTIŞMA

Diabet hiperglisemiye bağlı özellikle küçük kan damarlarının etkilendiği bir mikroanjiopatidir. Retinal hücreler üzerine hipergliseminin direkt etkisi patogeneizde rol oynar. Kapiller hasar, iskemi, perisitlerin ölümü, kapiller bazal membranın kalınlaşması, vasküler düz kas hücrelerinin kaybı ve endotel hücrelerinin proliferasyonu ile ilişkilidir. Kapillerlerde disfonksiyon sonucu sızıntı ve damar tıkanıklıkları oluşur.

Diabetin süresi diabetik retinopati için en önemli risk faktörüdür. 30 yaşından önce diabet tanısı alan bireylerde 10 yıl içinde diabetik retinopati gelişme insidansı % 50, 30 yıl içinde ise % 90'dır. Diabetik retinopati gelişimi diabetin başladığı ilk 5 yıl içinde ve puberte öncesinde nadirdir, fakat tip 2 diabetes mellituslu olguların % 5'inde diabetik retinopati başlangıçta mevcuttur.

Retina tabakaları kalınlıklarını belirlemede kullanılan OKT, son dönemde potansiyel glokomatöz hasar bölgesi olan lamina kribrozayı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (47).

Lamina kribrosa optik sinir başının derinlerinde yerleşik temel olarak kollajen liflerinden oluşan ağ benzeri bir yapıdır. Bu yapı retina sinir liflerini gözü terk ettiği bölgede destekler ve korur. Bu bölgenin glokomatöz hasarda esas bölge olduğu düşünölmektedir (47). Çalışmalar kollajenin lamina kribroza da doğumdan itibaren birikmeye başladığını ve laminer kalınlığın artan yaşla birlikte arttığını göstermektedir (48-51).

Oftalmoloji son yıllarda önemli görüntöleme modaliteleri geliştirmektedir. Bunlardan biri olan optik koherens tomografi angiografi ile retinal hastalıkların tanısında ilerleme kaydedilmektedir. Standart optik kohorens tomografiye göre OKT-angiografi non-invaziv olarak retina ve koroid damarsal yapıları hakkında yüksek çözünürlüklü çekim ile, retinal vasküler patolojileri anlamamıza olanak sağlamaktadır. Ayrıca OKT-angiografi ile retinal ve koroidal damar dansiteleri ve kan akışı sayısallaştırılabilmektedir, bu da retinal hastalıkların tanımlanmasına

yardımcı olmaktadır (52). Özellikle, ganglion hücre ölümü sonucu hasar geliştiği düşünülen optik sinir başı ve lamina kribrosa iskemisini göstermede OKT-angiografi ilerleme ve gelişme kaydedecektir (52). Özellikle mikrovasküler tutulumları olan diğer hastalıkların erken tanı ve tedavisine ışık tutacaktır (52).

Bizim çalışmamızda da amaç diabetik retinopati (DRP)si olmayan Tip 2 ve Tip 1 diabetes mellitus (DM) lu olgularda mikrovasküler düzeyde gerçekleşen iskeminin etkisi ile hem retinal ve koroidal damar dansitelerini hem de son yıllarda önem kazanmış olan lamina kribroza kalınlığı, prelaminar doku kalınlığı, anterior lamina kribroza derinliği, anterior lamina kribroza yüzey derinliği, lamina kribroza kurvatur indexinin sağlıklı bireylere göre etkilenim olup olmadığını gözlemlemektir.

Lamina kribroza, sklerada n. Opticus'un liflerinin geçtiği delikli bir yapıdır. Bu alan sklera'nın en zayıf yeridir. Buradaki diğer deliklerden de büyük olanın içinden a.-v. centralis retinea, küçük olanların içinden ise aa.-vv.-nn. ciliares geçer. Göz içi basıncı yükseldiğinde skleranın en zayıf yeri olan bu lamina kribroza bölgesinin arkaya doğru yer değiştirdiği bilinmektedir. Bu değişikliklerin altta yatan birçok farklı mekanizması olduğu varsayılmaktadır. Kişinin lamina kribroza yapısı, lokal kan akımı farklılıkları, mikrovasküler patolojiler gibi faktörler lamina kribrozanın lokal yada yaygın değişikliklerinin bazı hastalarda daha ağır olmasına sebep olmaktadır (12).

Son dönemde lamina kribrozada ki değişikliklerin üzerinde intrakraniyal basıncın da etkili olduğu ileri sürülmüştür. Çünkü lamina kribroza intraokuler ve intrakranial boşlukları ayırmaktadır. Daha kalın bir lamina kribroza aksonları yüksek translaminar basınç farkından koruyabilir. Translaminar basınç farkı (TLCPD) hesaplaması için IOP (intraokular basınç)-CSFP (kafa içi basıncı) farkı alınarak hesaplanılmaktadır. CSFP (mmHg) ise $0,44 \times \text{vücut kitle indexi (kg/m}^2) + 0,16 \times \text{diastolik kan basıncı (mmHg)} - 0,18 \times \text{yaş (yıl)} - 1,91$ formülü ile hesaplanmaktadır (53).

Ren ve arkadaşlarının (2010) yaptığı bir çalışmada lamina kribroza üzerinde translaminar basınç farkının etkili olduğu gösterdi (53).

Wang ve arkadaşları (2010), Xu ve arkadaşları (2012), Jones ve arkadaşlarının (2014) yıllarında yaptıkları non-glokomatöz gözlerde yaptıkları çalışmalarda yüksek translaminar basınç farkı, ileri yaş, düşük vücut kitle indexi, düşük diastolik kan basıncı ve miyopik refraksiyon ile ilişkili olduğu gösterdi. Bu da optik sinir başı hasarı ile ilişki olduğu gösterildi (54-56).

Bizim çalışmamızda da diabetik (-0,402±3,882) ve non-diabetik (-2,510±3,134) grupta translaminar basınç farkı anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0,001$). $TLCPD = IOP - CSFP$ formülü ele alınarak yaptığımız çalışmamıza dahil edilen grupların hepsinin göz içi basınçları normaldi. Translaminar basınç farkı ile lamina kribroza arasındaki korelasyona baktığımızda aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. ($p=0,436$). Aynı şekilde prelaminar doku kalınlığı ile de translaminar basınç farkı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,697$). Bunun yanı sıra translaminar basınç farkı ile anterior lamino kribroza derinliği, anterior lamina kribroza yüzey derinliği (ALYD), lamina kribroza kurvatur index, hesaplanan vasküler yoğunluk gradiyentleri arasında ters yönde anlamlı ilişki bulundu (p değerleri sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,018$, $p<0,001$). (r değerleri sırası ile $r=-0,340$, $r=-0,227$, $r=-0,141$, $r=-0,398$).

Lamina kribroza, intraokuler yüzey basıncı ve retrobulber subaracnoid boşluk basıncı arasında yer almaktadır. Lamina kribroza, göz içi basıncının oluşturduğu anteroposterior kuvvet ile santral sinir sisteminin posterioanterior kuvveti arasında fonksiyonel bir bariyerdir. Göz içi basıncının artışıyla yada santral sinir sistemi basıncının azalmasıyla lamina kribroza derinleşir. Ancak, eğer göz içi basıncındaki artış, kafa içi basıncının artışı ile yada göz içi basıncındaki azalış, kafa içi basıncındaki azalış ile kompanse edilirse net basınç farkı (Translaminar basınç farkı) değişmez, böylece lamina kribroza üzerinde de hasar meydana gelmez (57).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada translaminar basınç farkı ile lamina kribroza derinliği arasında pozitif yönde korelasyon bulundu (57). Ancak daha ince bir lamina kribroza beklenirken bu yönde bir ilişki bulunmadı. Bu da optik sinir liflerini çevreleyen dokular ve onların lamina kribroza derinliği üzerindeki kompleks etkileşimi ile açıklandı. Lamina

kribozanın pozisyonunu belirleyen sadece onun kalınlığı olmayıp, bağ dokunun özelliği, peripapiller skleral gerginlik ve sertlik de ölçülemeyen faktörler olarak etkisi olduğu belirtildi (57-61). Göz içi basıncı tarafından oluşturulan skleral gerim kuvvetleri, translaminar basınç farkının etkinliğinden daha fazla olduğu belirtildi (57, 62). Sklera üzerindeki göz içi basıncına bağlı gerim kuvvetleri lamina kribozayı nöral kanala doğru çekerek ve bunun da lamina kribroza derinliğini etkilediği sonucuna varıldı (57, 61, 63, 64).

Doğru translaminar basınç farkı ancak göz içi basıncı ile retrolaminar doku basıncı arasındaki fark ile hesaplanabilir. Ancak retrolaminar basınç tam olarak ölçülebilir değildir. Yapılan çalışmalarda da retrolaminar basıncın yerine optik sinir subaraknoid boşluk basıncı ve retrolaminar basınç ile ilişkili olduğu için kafa içi basıncı kullanıldı (57, 65-67). Ancak orbital dokular tampon görevi gördüğü için kafa içi basıncı, subaraknoid boşluk basıncını tam karşılamaz. Ayrıca optik sinirin subaraknoid boşluk basıncı, pia mater tarafından da tamponlanabilir, bu yüzden retrolaminar doku basıncını tam karşılamaz (3, 57). Lamina kribroza derinliği, bruch membran açıklığı baz alınarak hesaplandığında peripapiller koroid kalınlığı ölçülen lamina kribroza derinliğini etkiler (57, 68).

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada büyük translaminar basınç farkı geniş lamina kribroza derinliği ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuca göre translaminar basınç farkı dinamiklerinin anterior lamina kribroza üzerinde potansiyel rolü olduğu sonucuna varılmıştır (57) .

Bizim çalışmamızda ise lamina kribroza derinliği ile translaminar basınç farkı arasında ters yönde anlamlı ilişki bulundu. Bu ise diabetik hastalarda mikrovasküler hadiselerden dolayı peripapiller koroid kalınlığının azalması ile lamina kribroza derinliğinin yüksek bulunmasına bağlandı. Nitekim yaptığımız çalışmada OKT angiografi kullanılarak yapılan optik disk bölgesi baz alınarak çekilen angiografi görüntülerinden faydalanılarak 'Scion image' programı yardımı ile hesaplanan vasküler yoğunluk gradiyenti sonuçları arasında diabetik ve non-diabetik grupta anlamlı fark bulundu. Diabetes mellituslu hastaların OKT angiografi görüntülerinden hesaplanarak bulunan ortalama vasküler yoğunluk gradiyenti 123,82 (43,78-188,88) iken,

non-diabetik hastaların ki 163,20 (104,87-206,98) idi. Diabetes mellitus ile vasküler yoğunluk gradiyenti anlamlı olarak farklı saptandı ($p<0,001$). Ortalama vasküler yoğunluk gradiyenti diabetes mellituslu hastaların lehine daha düşük değerlerde hesaplandı.

Çalışmamızda ki hastalarda her 2 grupta da glokomatöz bulgular yoktu. Normal göz içi basıncı, normal RNFL değeri olan hastalar ele alınarak lamina kribrozanın diabetin sebep olduğu mikrovasküler hadiselerden etkilenip etkilenmediği araştırıldı.

Bizim çalışmamızda da prelaminer doku kalınlığı, bruch membran yüzeyi ve lamina kribroza ön yüzeyini temsil eden yüksek refle veren bandın başlangıcı arasındaki bölge olarak tanımlandı. Lamina kribroza kalınlığı ölçülürken, OKT 'de yüksek refle veren kısmın ön yüzeyi lamina kribroza başlangıcı, arka yüzeyi ise bitişi kabul edildi. Buna göre hesaplanan lamina kribroza kalınlığının ortalama değeri diabetes mellitus olan grupta $317,43\pm 43,169$ μm iken, non-diabetik grupta bu değer ortalaması $339,43\pm 37,688$ μm idi. Normal kişilere göre diabetik hastalarda lamina kribroza kalınlığı anlamlı ince bulundu ($p<0,001$). Diabetes mellituslu hastaların hesaplanan ortalama prelaminer doku kalınlığı ise 104 (45-212) μm iken, non-diabetik hastaların ki 109 (65-180) μm idi. Aynı şekilde prelaminer doku kalınlığı da lamina kribroza kalınlığı gibi diabetik hastalarda anlamlı daha ince bulundu ($p=0,030$).

Şimdiye kadar lamina kribroza derinliği, koroidal kalınlığı da içeren bruch membran açıklığından lamina kribrozanın ön yüzeyine kadar olan planda ölçüldü (69-71). Lamina kribroza, skleranın posterior kısmına yerleşik delikli bir yapıdır ve bu yapı peripapiller skleranın bağ dokusu tarafından desteklenir (69). Bu nedenle, lamina kribrozanın değerlendirmesini yaparken skleral plan veya direkt olarak lamina kribroza içerişi baz alınarak değerlendirmek daha uygun olabilir. Nitekim bruch membran seviyesi baz alınarak elde edilen ölçüm değerleri koroidal kalınlığıda içerdiği için yanıltıcı olabilir (69). Buna karşılık lamina kribroza kurvatur indexi koroidal kalınlıktan etkilenmemektedir. Bu yüzden lamina kribroza derinliğine göre lamina kribroza kurvatur indexi daha doğru sonuç veriyor görünmektedir.

Bizim çalışmamızda diabetes mellituslu hastaların ortalama hesaplanan lamina kribroza kurvatur index değeri 13,717 (5,74-33,91) iken, non-diabetik hastaların ki 13,118 (5,53-27,05) idi. 2 grup arasında hesaplanan lamina kribroza kurvatur index değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,181$).

Lamina kribroza hasarını göstermek için kullanılan bir başka parametre de anterior lamina kribroza yüzey derinliği, dolaylı olarak lamina kribrozanın posterior kaymasını gösterdiği varsayılarak bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda kullanıldı. Anterior lamina kribroza yüzey derinliği ortalaması diabetes mellitus olan grupta $163,35 \pm 36,831 \mu\text{m}$ olarak hesaplanırken, non-diabetik grupta ortalama değer $169,02 \pm 38,021 \mu\text{m}$ bulundu. İki grup arasında anterior lamina kribroza yüzey derinliği (ALYD) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,209$). Anterior lamina kribroza derinliği diabetik olan grupta $340,47 \pm 110,465 \mu\text{m}$, non-diabetik grupta ise $373,20 \pm 102,672 \mu\text{m}$ olarak bulundu. 2 grup arasında anterior lamine kribroza derinliği anlamlı olarak farklı idi ($p<0,001$). Bu sonuca dayanarak lamina kribroza kurvatur indexi açısından normal kişiler ile diabetikler arasından fark yok iken, lamina kribroza derinliği ve lamina kribroza derinliği anlamlı farklı ve diabetiklerde daha az derin bulundu. Bunun nedeni ise diabetik hastalarda koroid kalınlığının mikrovasküler hadiselerden dolayı incelmeye bağlandı. Nitekim hastalarımıza çektiğimiz OKT angiografiden hesapladığımız vasküler yoğunluk gradiyenti ölçümleri de, diabetik hastalarda daha düşük yoğunluk olduğunu gösterdi. Diabetik hastalarda vasküler yoğunluk gradiyenti 123,82 (43,78-188,88) iken, non-diabetik hastaların ki 163,20 (104,87-206,98) idi. Diabetik hastalarda vasküler yoğunluk gradiyenti anlamlı olarak daha düşük değerlerdeydi ($p<0,001$).

Bu nedenle son dönemlerde glokomlu hastalarda tanısız açıdan önem kazanan lamina kribroza kalınlığı, prelaminar doku kalınlığı, lamina kribroza derinliği ve lamina kribroza yüzey derinliği hep bruch membran açıklığı baz alınarak yapılan ölçümler olduğu içi koroidal kalınlığı içerdiğinden, glokomatöz ve non-glokomatöz optik sinir hasarını göstermede ayırt edici değildir (69).

Lamina kribroza kurvatur index ise posterior lamina kribroza deformasyonunu en iyi gösteren parametre olup non-glokomatöz optik sinir hasarlarından etkilenmemektedir (69, 72, 73). Nitekim bizim çalışmamızda da diabetik ve non-diabetik hastalar arasında, diabetik hastalar lehine lamina kribroza kalınlığı ve lamina kribroza derinliği anlamlı farklı çıktı ($p<0,001$). Yine prelaminar doku kalınlığı da iki grup arasında anlamlı farklı idi ve diabetik hastalarda daha ince idi ($p=0,030$).

Oysa ki diabetik hastalarda lamina kribroza kurvatur index değeri 13,717 (5,74-33,91) iken, non-diabetik hastaların ki 13,118 (5,53-27,05) idi. İki grup arasında hesaplanan lamina kribroza kurvatur index değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,181$). Lamina kribrozanın derinliğindense, kurvatur indexi ölçümü lamina kribrozanın morfolojisi gereği daha önemli bir parametredir.

SONUÇ

Diabetes mellituslu hastaların ortalama göz içi basıncı ile non-diabetik hastaların ki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,701$). Aynı şekilde ortalama c/d değerleri, ortalama göz aksiyel uzunluğu, ortalama RNFL değeri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0,189$, $p=0,195$, $p=0,115$).

Anterior lamina kribroza yüzey derinliği, hesaplanan lamina kribroza kurvatur index değeri ortalaması açısından diabetik ve non-diabetik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0,209$, $p=0,181$).

Diabetes mellituslu hastaların ortalama vasküler yoğunluk gradiyenti ile non-diabetik hastaların ki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$).

Translaminar basınç farkı ortalaması açısından diabetik ve non-diabetik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Lamina kribroza derinliği ile translaminar basınç farkı arasında ters yönde anlamlı ilişki bulundu. Bu ise diabetik hastalarda mikrovasküler hadiselerden dolayı peripapiller koroid kalınlığının azalması ile lamina kribroza derinliğinin yüksek bulunmasına bağlandı.

Lamina kribroza kalınlığının ortalama değeri, anterior lamina kribroza derinliği açısından diabetik ve non-diabetik grup arasında anlamlı fark vardı (her ikisi için de $p<0,001$).

Diabetes mellituslu hastaların hesaplanan ortalama prelaminar doku kalınlığı ile non-diabetik hastaların ki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,03$).

Lamina kribroza kurvatur indexi açısından normal kişiler ile diabetikler arasında fark yok iken, lamina kribroza derinliği ve lamina kribroza yüzey derinliği anlamlı farklı ve diabetiklerde daha az derin bulundu. Bunun nedeni ise lamina kribroza kalınlık ve derinlik parametrelerinin koroidal kalınlığı da içermesi sebebiyle koroidal kalınlığı etkileyen durumlardan etkilenmesine

bağlı olabilir. Nitekim diabetik hastalarda da koroid kalınlığı mikrovasküler hadiselerden dolayı incelmektedir.

Sonuç olarak lamina kribrozanın derinliğindenise, kurvatur indexi ölümü lamina kribrozanın morfolojisi gereği daha önemli bir parametredir. OKT angiografi pratik ve non-invaziv işlem olması nedeni gelecekte bir çok retinal ve koroidal hastalığın erken tanı, takip ve prognozunda belirleyici olabilir.

Çalışmamızın zayıf yönleri:

- 1- Retrospektif bir çalışma olması.
- 2- VKİ, tansiyon değerleri gibi çalışmamızda bulunan formüllerin hesaplanmasında kullanılan parametreler sadece hastaların ölüm sırasındaki anlık kaydededilen değerlerini yansıtmaması, zamansal değişimin dikkate alınmamış olması.
- 3- Çalışmada ele alınan hasta sayısının ve srenin kısıtlı olması.

KAYNAKLAR

1. Yablonski M, Ritch R, Pokorny KS. Effect of decreased intracranial pressure on optic disc. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1979;18:165.
2. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115:763-8.
3. Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology* 2010;117:259-66.
4. Jaggi GP, Miller NR, Flammer J, et al. Optic nerve sheath diameter in normal-tension glaucoma patients. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:53-56.
5. Killer HE, Miller NR, Flammer J, et al. Cerebrospinal fluid exchange in the optic nerve in normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2012;96:544-8.
6. Nickells, R.W., et al., Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. *Annu Rev Neurosci*. 35: p. 153-79.
7. Xu L, Wang H, Wang Y, et al. Intraocular pressure correlated with arterial blood pressure: The Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:461-2.
8. Ren R, Wang NL, Zhang X, et al. Cerebrospinal fluid pressure correlated with body mass index. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:445-6. .
9. Hannerz J, Ericson K. The relationship between idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Headache* 2009;49:178-84.
10. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, et al. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5412-8.
11. Burgoyne, C.F., et al., Three-dimensional reconstruction of normal and early glaucoma monkey optic nerve head connective tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. 45(12): p. 4388-99.
12. Park, S.C., In vivo evaluation of lamina cribrosa deformation in glaucoma. *J Glaucoma*. 22 Suppl 5: p. S29-31.
13. Jonas, J.B., E. Berenshtein, and L. Holbach, Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004. 45(8): p. 2660-5.
14. Little HL. Alterations in blood elements in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981; 88: 647-654.
15. Özçetin H, Baykara M, Atasoy A, ve ark. Oküler Nabız Amplitüdü'nün Değerlendirmesinde Dinamik Kontur Tonometre'nin Önemi. *Glo-Kat* 2008;3:153-157.

16. Özçetin H, Göziçi basıncı ve Glokomlar, Ed. Özçetin H, Klinik Göz Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003,137-182.
17. Flammer JA, Orgül S, Costa VP, et al.: The impact of ocular blood flow in glaucoma, *Prog Retin Eyes Res.* 2002;21:359-393.
18. Cristini, G, Meduri R, Giovannini A.: *Semiologia rheografica bulbare*, *Ann di Ott e di Clin Ocul.* 1975;101:319-334.
19. Özçetin H.: Silyar cisim kan dolanımının reooftalmografi (ROG) yöntemi ile incelenmesi ve klinik değeri, XIII.Türk Oft. Kong. (1978), Ankara, Kardeş Matb., 1979, sh.,259.
20. Krakau CET.: Calculation of the pulsatile ocular blood flow, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:2754-2756.
21. Silver DM, Farrell RA.: Validity of pulsatile ocular blood flow measurement, *Surv Ophthalmol.* 1994;388:72-80.
22. Michelson G, Groh MJM.: Methods for the investigation of circulatory changes in glaucoma, *Curr Opin Ophthalmol*, 1994;5:46-57.
23. Langham ME.: Ocular blood flow and vision in healthy and glaucomatous eyes, *Surv Ophthalmol.* 1994;38:161-168.
24. Alımgil ML, Esgin H, Erda S.: Orta yaşlı normal olgularda okuler pulsatile kan akımı, *MN Oftalmol.* 1995;2:327-330.
25. Grieshaber MC, Flammer J.: Blood flow in glaucoma, *Curr Opi Ophthalmol.* 2005;16:79-83.
26. Meyer-Schwickerath R, Kleinwachter T, Firsching R, et al. Central retinal venous outflow pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:783-8. .
27. Kang MH, Balaratnasingam C, Yu P, et al. Morphometric characteristics of central retinal artery and vein endothelium in the normal human optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;52:1359-67. .
28. Roberts MD, Grau V, Grimm J, et al. Remodeling of the connective tissue microarchitecture of the lamina cribrosa in early experimental glaucoma. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:681-90.
29. E, Y., *Glokom. Optik Sinir Başı Muayene Yöntemleri.* Vol. 1. 2003. 19-24.
30. Yannoff M, D.J., *Ophthalmology.* Second ed. Clinical examination of gloucoma, ed. D.J. Smith MF. 2004, Mosby.
31. Jonas, J.B., G.C. Gusek, and G.O. Naumann, Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1988. 29(7): p. 1151-8.
32. Quigley, H.A., et al., The size and shape of the optic disc in normal human eyes. *Arch Ophthalmol*, 1990. 108(1): p. 51-7.
33. Radius RL. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. *The Glaucomas.* Vol. I. Rich R, Shields MB, Krupin T, eds Mosby. St Louis, Missouri. 1989; 89-125. .
34. Radius RL. Anatomy and embryology of the optic nerve. *Glaucoma. Section I.* Vol. 7. Textbook of Ophthalmology. Podos SM, Yanoff M. eds. Mosby. London, 1994; 2. 6- 2. .

35. Heijl A. Visual field loss and perimetry in glaucoma. Glaucoma. Section II. Vol. 7, Textbook of Ophthalmology. Podos SM, Yanoff M, eds. Mosby. London. 1994;7. 6- 7. 12. .
36. Hernandez MR. Extracellular matrix of the human optic nerve head in glaucoma. Section II. Glaucoma. Vol. 7. Textbook of Ophthalmology. Podos SM, Yanoff M, eds. Mosby. London. 1994; 6. 4-6. 7. .
37. Yanoff M, D.J., Ophthalmology. Optic nerve blood flow measurement. Vol. Second edition. 2004. 1470-1475.
38. Onda, E., et al., Microvasculature of the human optic nerve. Am J Ophthalmol, 1995. 120(1): p. 92-102.
39. Fujimoto, J.G., et al., Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia, 2000. 2(1-2): p. 9-25.
40. Huang, D., et al., Optical coherence tomography. Science, 1991. 254(5035): p. 1178 81.
41. Izatt, J.A., et al., Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol, 1994. 112(12): p. 1584-9.
42. Sahni, J., et al., Optical coherence tomography in photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration: a cross sectional study. Br J Ophthalmol, 2005. 89(3): p. 316-20.
43. Moutray, T., et al., Relationships between clinical measures of visual function, fluorescein angiographic and optical coherence tomography features in patients with subfoveal choroidal neovascularisation. Br J Ophthalmol, 2008. 92(3): p. 361-4.
44. Huang, D., Y. Li, and S. Radhakrishnan, Optical coherence tomography of the anterior segment of the eye. Ophthalmol Clin North Am, 2004. 17(1): p. 1-6.
45. Spaide, R.F., H. Koizumi, and M.C. Pozzoni, Enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol, 2008. 146(4): p. 496-500.
46. Wong, I.Y., H. Koizumi, and W.W. Lai, Enhanced depth imaging optical coherence tomography. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 42 Suppl: p. S75-84.
47. Nadler, Z., et al., Automated lamina cribrosa microstructural segmentation in optical coherence tomography scans of healthy and glaucomatous eyes. Biomed Opt Express. 4(11): p. 2596-608.
48. Podos SM, Y.M.e., Textbook of Ophthalmology. Epidemiology of open-angle glaucoma, ed. W. ST. 1994, Mosby, London. 829-833.
49. Yanoff M, D.J., Ophthalmology. Epidemiology of glaucoma, ed. W.R. Frase S. 2007, Mosby, St. Louis.
50. Monemi, S., et al., Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1. Hum Mol Genet, 2005. 14(6): p. 725-33.

51. Kwon, Y.H., et al., Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*, 2009. 360(11): p. 1113-24.
52. Koustenis A , et al. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol* 2017;101:16–20.
53. Jonas JB, Wang NL, Wang YX et al. Estimated trans-lamina cribrosa pressure difference versus intraocular pressure as biomarker for open-angle glaucoma. The Beijing Eye Study 2011. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: e7–e13.
54. Wang YX, Xu L, Yang H & Jonas JB (2010): Prevalence of glaucoma in North China. The Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 150: 917–924.
55. Xu L, Wang YX, Wang S & Jonas JB (2012): Neuroretinal rim area and body mass index. *PLoS One* 7: e30104.
56. Jonas JB, Nangia V, Gupta R et al. Retinal nerve fibre layer cross-sectional area, neuroretinal rim area and body mass index. *Acta Ophthalmol*. 2014 May;92(3):e194-9.
57. Lee DS, Lee EJ, Kim T-W, et al. Influence of translaminar pressure dynamics on the position of the anterior lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:2833–2841.
58. Burgoyne CF, Downs JC, 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;24:39-73.
59. Burgoyne CF. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011;93:120–132.
60. Marek B, Harris A, Kanakamedala P, et al. Cerebrospinal fluid pressure and glaucoma: regulation of trans-lamina cribrosa pressure. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:721–725.
61. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, et al. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44: 623–637.
62. Yang D, Fu J, Hou R, et al. Optic neuropathy induced by experimentally reduced cerebrospinal fluid pressure in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:3067- 3073.
63. Sigal IA, Yang H, Roberts MD, et al. IOP-induced lamina cribrosa deformation and scleral canal expansion: independent or related? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:9023–9032.
64. Sigal IA. Interactions between geometry and mechanical properties on the optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:2785–2795.
65. Morgan WH, Yu DY, Alder VA, et al. The correlation between cerebrospinal fluid pressure and retrolaminar tissue pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:1419-1428.

66. Lenfeldt N, Koskinen L-OD, Bergenheim AT, et al. CSF pressure assessed by lumbar puncture agrees with intracranial pressure. *Neurology*. 2007;68:155–158.
67. Morgan WH, Yu DY, Cooper RL, et al. The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36:1163–1172.
68. Lee KM, Kim TW, Weinreb RN, Lee EJ, Girard MJ, Mari JM. Anterior lamina cribrosa insertion in primary open-angle glaucoma patients and healthy subjects. *PLoS One*. 2014;9:e114935.
69. Lee SH, Kim T-W, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Diagnostic power of lamina cribrosa depth and curvature in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:755–762.
70. Vongphanit J, Mitchell P, Wang JJ. Population prevalence of tilted optic disks and the relationship of this sign to refractive error. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:679–685.
71. Miki A, Ikuno Y, Jo Y, Nishida K. Comparison of enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography for imaging deep optic nerve head and parapapillary structures. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1995–2001.
72. Ing E, Ivers KM, Yang H, et al. Cupping in the monkey optic nerve transection model consists of prelaminar tissue thinning in the absence of posterior lamellar deformation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:2598–2611.
73. Lee EJ, Choi YJ, Kim TW, Hwang JM. Comparison of the deep optic nerve head structure between normal-tension glaucoma and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *PLoS One*. 2016;11:e0150242.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı' ında uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasında daha iyiye ulaşabilmek için beni yönlendiren, yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Baykara başta olmak üzere; değerli hocalarım Prof. Dr. A. Âli Yücel, Prof. Dr. Ahmet Özmen, Doç. Dr. Özgür Yalçınbayır, Doç. Dr. Meral Yıldız, Doç. Dr. Berna Akova Budak ve Uzm. Dr. Argun Kıvanç'a şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anabilim dalımızın tüm hemşire, sekreter ve personeline teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Son olarak desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

23 Mart 1987'de Bursa'da doğdum. İlk ve ortaokul eğitimimi Bursa Büyükşehir İnköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi ise Bursa ili Özel Tan Lisesi'nde tamamladım. 2005 yılında başladığım Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2011 yılında mezun oldum. 2011 yılında Bursa Orhaneli Devlet Hastanesi Acil'de 2 ay süre ile hekimlik yaptım. 2013 yılında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Göz Hastalıklarında 3 yıl uzmanlık eğitiminden sonra yeniden yerleştirme ile Bursa Uludağ Üniversitesi Göz Hastalıkları Bölümü'nde eğitime kaldığım yerden devam ettim.