



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOJEN HİPERKORTİZOLİZMİN GLOKOM RİSKİNE YÖNELİK MAKÜLER  
VE OPTİK SİNİR PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR. BUSE UZUNLU KÖROĞLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ENDOJEN HİPERKORTİZOLİZMİN GLOKOM RİSKİNE YÖNELİK MAKÜLER  
VE OPTİK SİNİR PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR. BUSE UZUNLU KÖROĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MEHMET OKKA

KONYA, 2025



## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi, deneyim ve yönlendirmeleriyle bana rehberlik eden, akademik gelişimime büyük katkı sağlayan, kıymetli öneri ve bilimsel desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet OKKA'ya;

Klinik ve cerrahi açıdan iyi bir göz hekimi olmamız adına bizleri her daim cesaretlendiren; göz cerrahisi gibi öğrenme süreci uzun ve zorlu bir alanda özveriyle emek veren, sabır ve anlayışıyla mesleğimizi sevdiiren kliniğimizin çok değerli tüm hocalarına;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte görev yaptığım, her koşulda desteklerini hissettiğim, çalışma arkadaşlığından mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma;

Tezimde kullandığım görüntüleme tetkiklerine katkılarından dolayı başta Mitat Çopur, Mehmet Uyar ve Dilara Taş olmak üzere tüm teknik ekibimize; kliniğimizin yoğun temposunda özveriyle çalışan hemşire, sekreter ve diğer tüm personelimize;

Her daim yanımda olan, sevgi ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip kıymetli anneme, aileme ve sevgili eşim Paşa Çağrı Köroğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Buse Uzunlu Köroğlu

2025, Konya

## ÖZET

### ENDOJEN HİPERKORTİZOLİZMİN GLOKOM RİSKİNE YÖNELİK MAKÜLER VE OPTİK SİNİR PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

**Dr. Buse Uzunlu KÖROĞLU**

**Uzmanlık Tezi**

**Konya, 2025**

**Amaç:** Bu çalışmada, endojen hiperkortizolizme bağlı olarak gelişen Cushing sendromu hastalarında glokomla ilişkili oküler yapısal ve vasküler parametrelerin optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKT-A) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Özellikle retinal sinir lifi tabakası (RSLT), gangliyon hücre kompleksi (GHK), santral makula kalınlığı (SMK) ve peripapiller/maküler damar yoğunluğu (VD) gibi parametrelerdeki değişiklikler incelenmiş; Cushing sendromunun subklinik glokomatöz süreç üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

**Gereç Ve Yöntem:** Çalışmaya, endojen hiperkortizolizm tanısı almış ve endokrin tedavisi tamamlanmış 36 Cushing hastası ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 40 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara ön segment ve fundus muayenesi, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), standart göz içi basıncı (GİB) ölçümü, santral korneal kalınlık (SKK) ölçümü, Görme alanı (HFA), OKT ve OKT-A görüntüleme uygulanmıştır. SMK, RSLT, GHK alt segmentleri ile yüzeysel ve derin maküler/peripapiller damar yoğunlukları ölçülmüştür. Toplanan veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 paket programı ile analiz edildi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Cushing grubunda GİB ortalaması anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ( $19.39 \pm 4.36$  mmHg vs.  $14.28 \pm 2.23$  mmHg;  $p < 0.001$ ). Hasta ve kontrol grubu arasından yapılan karşılaştırmada GA-MD ( $p=0,457$ ), GA-PSD ( $p=0,169$ ), GA-VFİ ( $p=0,441$ ) ortalamasının iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı tespit edildi. RSLT kalınlıklarında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmezken, SMK ( $p = 0.043$ ) ve GHK-I-S

( $p = 0.011$ ) segmentinde anlamlı inceleme saptanmıştır. OCT-A bulgularında ise Cushing grubunda; Yüzeysel maküler VD değerlerine baktığımızda perifoveal ( $p = 0.04$ ), perifoveal inferior hemisfer ( $p = 0.019$ ) ve temporal perifoveal ( $p = 0.046$ ) bölgelerde anlamlı artış, Derin maküler VD değerleri incelendiğinde tüm alan ( $p = 0.049$ ), perifovea ortalama ( $p = 0.037$ ), superior hemisfer ( $p = 0.031$ ), temporal ( $p = 0.005$ ) ve nazal perifoveal ( $p = 0.037$ ) bölgelerde anlamlı artış saptanmıştır. Peripapiller VD değerlerinde ise sadece nazal kadranda anlamlı artış izlenmiştir ( $p = 0.035$ ); diğer bölgelerde fark saptanmamıştır. FAZ ve koryokapillaris akım alanı verileri analiz edildiğinde gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Cushing hastalarında SMK ve GHK alt segmentlerinde izlenen inceleme, retinal gangliyon hücrelerinde subklinik düzeyde bir etkilenmenin varlığına işaret etmektedir. Ayrıca Cushing grubunda göz içi basıncı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, bu durum hastalarda steroid kaynaklı oküler hipertansiyon (OHT) gelişme riskini desteklemiştir. GİB artışı, glokomatöz sürecin ilk adımı olarak değerlendirildiğinden, bu hasta grubunda glokom açısından yakın takip gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Bununla birlikte, beklenenin aksine bazı maküler bölgelerde damar yoğunluklarında artış gözlenmiştir. Bu bulgular, glokomatöz sürecin erken evrede veya kompensatuar fazda olabileceğini ve kortizol düzeylerinin kısa sürede tedaviyle baskılanmasının yapısal bozulmayı sınırlayabileceğini düşündürmektedir. Kortizolün vasküler geçirgenlik artırıcı etkisi, geçici vazodilatasyon ve reaktif hiperemi gibi faktörler de bu artışta rol oynayabilir. Bu nedenle, endojen hiperkortizolizmlili bireylerde hem yapısal hem de mikrovasküler değişimlerin erken tanı ve düzenli takip açısından önemi büyüktür.

**Anahtar Kelimeler:** Cushing Sendromu, Glukokortikoid, Göz İçi Basıncı, Glokom, OKT, OKT-A, Gangliyon Hücre Kompleksi, Maküler Damar Yoğunluğu, Subklinik Glokom, Hiperkortizolizm

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE EFFECT OF ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM ON MACULAR AND OPTIC NERVE PARAMETERS RELATED TO GLAUCOMA RISK

**Buse Uzunlu KÖROĞLU, Md**

**Konya, 2025**

**Objective:** This study aimed to evaluate ocular structural and vascular parameters associated with glaucoma in patients with Cushing's syndrome due to endogenous hypercortisolism using optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCT-A). Specifically, changes in parameters such as retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell complex (GCC), central macular thickness (CMT), and peripapillary/macular vessel density (VD) were examined, and the potential subclinical effects of Cushing's syndrome on glaucomatous processes were investigated.

**Materials and Methods:** The study included 36 patients diagnosed with endogenous hypercortisolism who had completed endocrine treatment and 40 age- and sex-matched healthy control subjects. All participants underwent anterior segment and fundus examination, best corrected visual acuity (BCVA), standard intraocular pressure (IOP) measurement, central corneal thickness (CCT) measurement, visual field testing (HFA), OCT, and OCT-A imaging. Measurements of CMT, RNFL, GCC sublayers, and superficial and deep macular/peripapillary VD were performed. The data were analyzed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 23.0. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

**Results:** In the Cushing group, the mean intraocular pressure (IOP) was significantly higher compared to the control group ( $19.39 \pm 4.36$  mmHg vs.  $14.28 \pm 2.23$  mmHg;  $p < 0.001$ ). Comparisons between the patient and control groups revealed no statistically significant



differences in the mean values of VF-MD ( $p = 0.457$ ), VF-PSD ( $p = 0.169$ ), or VF-VFI ( $p = 0.441$ ). While RNFL thicknesses did not differ significantly between groups, a significant thinning was observed in the GCC-SMK ( $p = 0.043$ ) and GCC-I-S ( $p = 0.011$ ) segments. Regarding OCT-A findings, the Cushing group demonstrated significant increases in superficial macular vessel density (VD) in the perifoveal region ( $p = 0.04$ ), the inferior perifoveal hemisphere ( $p = 0.019$ ), and the temporal perifoveal region ( $p = 0.046$ ). For deep macular VD, significant increases were detected in the whole macular area ( $p = 0.049$ ), mean perifovea ( $p = 0.037$ ), superior hemisphere ( $p = 0.031$ ), temporal ( $p = 0.005$ ), and nasal perifoveal ( $p = 0.037$ ) regions. In peripapillary VD measurements, a significant increase was found only in the nasal quadrant ( $p = 0.035$ ), with no significant differences observed in other quadrants. Analysis of FAZ and choriocapillaris flow area revealed no statistically significant differences between the two groups ( $p > 0.05$ )

**Conclusion:** The observed thinning in CMT and inferior GCC layers in Cushing patients suggests early subclinical involvement of retinal ganglion cells. Moreover, significantly elevated IOP values in the Cushing group support the potential for steroid-induced ocular hypertension (OHT), which may represent the first stage of a glaucomatous process. Therefore, close monitoring of these patients for glaucoma is crucial.

Interestingly, contrary to expectations, increased vessel density was observed in certain macular regions. This may indicate that the glaucomatous process is in an early or compensatory phase and that rapid suppression of cortisol levels through early treatment could have limited structural damage. Cortisol's effects on increasing vascular permeability, leading to transient vasodilation and reactive hyperemia, may also contribute to these findings. Thus, early identification and longitudinal follow-up of both structural and microvascular changes in patients with endogenous hypercortisolism are of paramount importance.

**Keywords:** Cushing's Syndrome, Glucocorticoid, Intraocular Pressure, Glaucoma, OCT, OCT-A, Ganglion Cell Complex, Macular Vessel Density, Subclinical Glaucoma, Hypercortisolism

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
TABLolar .....	X
ŞEKİLLER .....	X
KISALTMALAR.....	XI
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 GLOKOM TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.2 GLOKOM İLE İLİŞKİLİ ANATOMİK YAPILAR .....	4
2.2.1 Siliyer Cisim Yapısı Ve Aköz Hümör .....	4
2.2.2 İridokorneal Açığı.....	5
2.2.3 Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifi Tabakası .....	5
2.2.4 Optik Sinir Başı Vaskülarizasyonu .....	11
2.3 GLOKOMATÖZ OPTİK SİNİR BAŞI DEĞİŞİKLİKLERİ .....	12
2.3.1 Optik Disk Değişiklikleri .....	12
2.3.2 Vasküler Belirtiler.....	13
2.3.3 Peripapiller Değişiklikler.....	14
2.4 GLOKOM PATOGENEZİ.....	15
2.5 GLOKOM SINIFLANDIRMASI .....	17
2.6 GLOKOM EVRELENDİRMESİ.....	19
2.7 GLOKOMDA TANI YÖNTEMLERİ .....	20
2.7.1 Göz İçi Basıncı Ölçümü .....	21
2.7.2 Görme Alanı .....	25

2.7.3	Optik Koherens Tomografi .....	29
2.7.4	Glokomda Optik Koherens Tomografi Anjiyografinin (Okt-A) Yeri .....	37
2.8	STEROİD GLOKOMU VE ENDOJEN KORTİZOLİZM ARASINDAKİ KLİNİK İLİŞKİ.....	38
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1	DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ .....	41
3.1.1	Dahil edilme kriterleri .....	41
3.1.2	Dışlama kriterleri .....	42
3.1.3	Verilerin Toplanması.....	42
3.1.4	İstatistiksel analiz .....	44
4.	BULGULAR .....	45
5.	TARTIŞMA .....	53
6.	SONUÇ .....	57
7.	KAYNAKÇA .....	58

## TABLULAR

<b>Tablo 1:</b> Hodapp-Parrish-Anderson Sınıflaması (65) .....	20
<b>Tablo 2.</b> Demografik Özellikler .....	45
<b>Tablo 3:</b> Klinik özellikler .....	46
<b>Tablo 4:</b> Hasta ve kontrol grubunda RSLT ölçüm sonuçlarının dağılımı .....	47
<b>Tablo 5:</b> Olguların makula ve ganglion hücre kompleksi kalınlık değerleri .....	48
<b>Tablo 6:</b> Arka Kutup Asimetri Analizi Dağılımı .....	48
<b>Tablo 7:</b> Optik Sinir Başı Parametrelerinin Olgular Arasında Dağılımı .....	49
<b>Tablo 8:</b> Hasta ve kontrol grubunda RPKP VD ölçüm sonuçlarının dağılımı .....	49
<b>Tablo 9:</b> Hasta ve kontrol grubunda faz alanı, koryokapilleris akım alanı sonuçlarının dağılımı .....	50
<b>Tablo 10:</b> Hasta ve kontrol grubunda YKP VD ölçüm sonuçlarının dağılımı .....	51
<b>Tablo 11:</b> Hasta ve kontrol grubunda DKP VD ölçüm sonuçlarının dağılımı .....	52

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1:</b> Siliyer cisim ve uveal yapıların kesitsel görünümü .....	4
<b>Şekil 2:</b> Retinal gangliyon hücre .....	6
<b>Şekil 3:</b> Retina Sinir Lifi Tabakası Anatomisi .....	8
<b>Şekil 4:</b> Optik Sinir Başı Anatomisi .....	9
<b>Şekil 5:</b> Optik Sinir Başı Histolojik Şematizasyonu .....	9
<b>Şekil 6:</b> Retina Gangliyon Hücrelerinin Oluşturduğu Sinir Liflerinin Optik Diske Olan Seyri .....	10
<b>Şekil 7:</b> Traquair'in görme alanı adası .....	27

## KISALTMALAR

- ACTH: Adrenokortikotropik Hormon
- AKAA: Arka Kutup Asimetri Analizi
- ALX: Aksiyal Uzunluk
- C/D: Cup/Disk
- DKP: Derin Kapiller Pleksus
- EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği
- FAZ: Foveal Avasküler Zon
- GAT: Goldmann Applanasyon Tonometrisi
- GA: Görme Alanı
- GHK: Gangliyon Hücre Kompleksi
- GK: Görme Keskinliği
- HFA: Humphrey Field Analyzer
- IPL: İç Pleksiform Tabaka
- LK: Lamina Kribroza
- MD: Mean Deviasyon - Ortalama Deviasyon
- NRR: Nöroretinal Rim
- NTG: Normotansif Glokom
- OHT: Oküler Hipertansiyon
- OKT: Optik Koherens Tomografi
- OKT-A: Optik Koherens Tomografi Anjiyografi
- OD: Optik Disk
- OSB: Optik Sinir Başı
- PAAG: Primer Açık Açılı Glokom
- PSD: Patern Standart Deviasyon
- RGH: Retina Gangliyon Hücre

RPE: Retina Pigment Epiteli  
RPKP: Radial Peripapiller Kapiller Pleksus  
RSLT: Retina Sinir Lifi Tabakası  
SKK: Santral Kornea Kalınlığı  
SD-OKT: Spektral-Domain OKT  
SAP: Standart Otomatize Perimetri  
SRA: Santral Retinal Arter  
SRV: Santral Retinal Ven  
SS-OKT: Swept Source OKT  
TM: Trabecüler Meshwork  
TD-OKT: Time-Domain OKT  
VFİ: Visual Field Index (Görme Alanı İndeksi)  
VD: Vasküler Dansite  
YKP: Yüzeyel Kapiller Pleksus

## 1. GİRİŞ

Kortikosteroidler(glukokortikoidler), anti-inflamatuar ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu ajanlar, eksojen (topikal, perioküler veya sistemik) yollarla uygulandığında veya belirli artmış endojen üretim durumlarında (örneğin Cushing sendromu) göz içi basıncını (GİB) artırarak glokom riskini yükseltebilir.

Cushing sendromu; kilo artışı, hirsutizm, adet düzensizlikleri, hipertansiyon, yorgunluk, abdominal strialar (karın çatlakları), kolay morarma ve psikoz gibi, aşırı glukokortikoid maruziyetine bağlı gelişen klinik belirti ve semptomlarla karakterizedir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılayan bir hipofiz tümörü nedeniyle adrenal bezlerin aşırı uyarılması sonucu gelişen hiperkortizolizm durumunu ise Cushing hastalığı olarak tanımlanır.

Cushing sendromu ile yüksek GİB arasındaki ilişki aktif bir araştırma konusudur. Endojen hiperkortizolizme bağlı göz içi hipertansiyonu üzerine yapılan klinik çalışmalar ise sınırlı sayıdadır. Topikal steroid kullanımına bağlı gelişen GİH iyi bilinirken, aşırı endojen kortizolün göz içi basıncı üzerindeki etkisi yeterince araştırılmamış olup mevcut çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır.

Glokom, retina ganglion hücrelerinin (RGH) kaybı ile karakterize edilen bir optik nöropatidir. Glokomda en çok etkilenen hücreler RGH'lerdir. RGH'lerin hücre gövdeleri ganglion hücre tabakasını (GHT), aksonları ise retina sinir lifi tabakasını (RNFL) oluşturur. Glokomun tanı ve takibinde, bu hücre gruplarındaki hasarın belirlenmesi esastır. Bu amaçla en sık kullanılan tanı yöntemleri görme alanı testi ve optik koherens tomografidir (OKT). Son yıllarda optik koherens tomografi anjiyografisi (OKT-A) de giderek artan bir şekilde klinik uygulamalara girmiştir.

Görme alanı muayenesi, optik sinir hasarının tespiti, hastalığın evrelendirilmesi ve seyrinin takibi açısından en önemli klinik testlerden biridir. Glokomatöz görme alanı kayıpları, RNFL'nin anatomik dağılımına uygunluk gösterir. OKT, RGC hasarını; optik sinir başı, RNFL ve iç maküler katmanlara ait birçok parametre ve biyobelirteç üzerinden yüksek tekrarlanabilirlikle ölçmektedir.

Son yıllarda, glokom hastalarında OKT-A ile yapılan değerlendirmelere yönelik birçok çalışma yayınlanmıştır. OKT-A'nın, optik sinir başındaki kan akımındaki azalmaları göstermede, erken ve geç evre glokomun tanısında sağladığı avantajlar

ve görme alanı ile OKT bulgularıyla olan uyumu sayesinde, günlük klinik uygulamalarda kullanımı giderek artmaktadır.

Endojen kortizol fazlalığına sahip Cushing sendromlu hastalarda, bu hormonun göz içi basıncı üzerindeki etkilerini ortaya koyan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, Cushing sendromu olan hastalarda endojen kortizol fazlalığının göz içi basıncı ve glokom üzerindeki etkileri, non-invaziv yöntemlerle değerlendirilerek sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 GLOKOM TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Glokom, retina gangliyon hücrelerinin (RGH) dejenerasyonu ve optik sinir başı harabiyeti sonucu, spesifik görme alanı kaybı oluşturarak ciddi görme kaybına yol açan kronik, ilerleyici, karakteristik bir optik nöropatidir (1). Bu değişiklikler genellikle göz içi basıncı (GİB) yüksekliği ile birliktelik gösterse de GİB' nin normal aralıkta olduğu durumlarda da glokom gelişebilmektedir. Glokomun herhangi bir belirti göstermeden, yavaş ve sinsi bir seyirle görme kaybına neden olması hastalığın erken tanı ve takibinin önemini göstermektedir.

Glokomun etiyojisi karmaşık olmakla birlikte, çeşitli genetik ve çevresel faktörler, hastalığın gelişimini ve seyrini etkileyebilir. Glokomun insidansı yaş, genetik yatkınlık, ırk, aile öyküsü ve çevresel faktörlerle ilişkilidir.

Glokomun dünyada 70 milyona yakın kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (2).Glokom, önemli bir toplumsal sağlık problemi olarak tüm dünyada kataraktan sonra körlüklerin en sık ikinci sebebidir (3). 40 yaş ve üzeri nüfusta primer açık açılı glokom (PAAG) sıklığının beyaz ırkta %0.4 ile %3.3, siyah ırkta ise %4.7 ile %8.8 arasında değiştiği gösterilmiştir (4). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, glokom insidansının yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Özellikle 40-49 yaş arası bireylerde glokom insidansı %0.5 civarındayken, 80 yaş ve üzerindeki bireylerde bu oran %11'e kadar çıkmaktadır (5-6).

Dünya genelinde glokom prevalansı giderek artmaktadır ve bu sayının 2040 yılında 111.8 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (7).Glokomun küresel olarak daha fazla yayılmasının nedeni, yaşlanan nüfus ve daha fazla tanı koyulmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, gelişmekte olan ülkelerde glokomun farkındalık eksikliği ve erken tanı eksiklikleri nedeniyle daha fazla körlük vakası bildirilmiştir.

Glokom, çoğu zaman asemptomatik bir hastalık olup, genellikle görme kaybı başlamadan önce herhangi bir belirti vermez. Bu nedenle, erken teşhis ve düzenli göz taramaları oldukça önemlidir. Glokom taramaları genellikle göz içi basıncı ölçümü, optik sinir başı değerlendirilmesi ve görme alanı testleri ile yapılmaktadır. Ancak, glokomda yalnızca GİB yüksekliği tanı koydurmaz, görme alanı kaybı ve optik sinir başındaki hasar da hastalığın ilerlemesini gösterir.



Siliyer cisim, yaklaşık 6 mm uzunluğunda olup, ön segmentte yer alır. Yapının arka iç yüzeyi, nispeten düz bir morfolojiye sahip olup pars plana olarak adlandırılır. Ön bölümünde yer alan pars plikata, yaklaşık 2 mm uzunluk, 0,5 mm genişlik ve 0,9 mm yükseklik ölçülerindedir ve sayıları 70 ila 80 arasında değişen radyal yerleşimli siliyer prosesleri içerir. Pars plikata, geniş yüzey alanı sayesinde aktif sıvı transportu ve ultrafiltrasyon gibi fizyolojik işlevleri yerine getirerek, aköz hümörün üretiminde temel rol oynar (8).

Aköz hümör, siliyer cismin pars plikata bölgesinde yer alan non-pigmente siliyer epitel hücreleri tarafından üretilir ve arka kamaraya salgılanır. Pupiller aralıktan ön kamaraya geçer. Aköz hümör, göz dışına temel olarak iki yolla drene olur: %90'ı trabeküler ağ üzerinden Schlemm kanalı aracılığıyla gerçekleşen trabeküler dışı akım yoluyla, kalan %10'u ise uveoskleral yoldan elimine edilir (9).GİB, bu üretim ve drenaj mekanizmaları arasındaki dinamik dengenin bir sonucu olarak belirlenir (10-11).

### **2.2.2 İridokorneal Açı**

İridokorneal açı, iris ile korneanın birleşim yerinde yer alan anatomik bir bölgedir. Bu açı, önden arkaya doğru sırasıyla şu anatomik yapılardan oluşur: Schwalbe hattı, trabeküler ağ, skleral mahmuz, siliyer cisim bandı ve iris kökü. Bu yapıların bütünlüğü ve açıklığı gonyoskopi ile değerlendirilir ve özellikle açık açılı ve kapalı açılı glokom türlerinin ayırımında klinik olarak büyük önem taşır (12-13).

### **2.2.3 Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifi Tabakası**

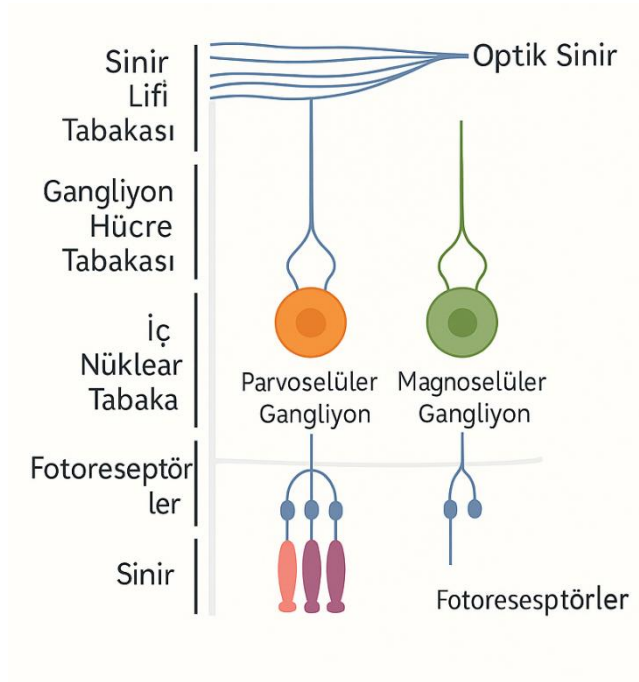
#### **2.2.3.1 Retina Gangliyon Hücreleri**

Retinal gangliyon hücreleri (RGH), her bir gözde yaklaşık 1–1.2 milyon adet bulunur. Bu hücrelerin dağılımı retina üzerinde homojen değildir; santral retinada yoğunlukları yaklaşık 800–1000 hücre/mm<sup>2</sup>, periferik retinada ise bu sayı 4–10 hücre/mm<sup>2</sup> düzeyine kadar azalır (14).

Gangliyon hücreleri, fotoreseptörlerden gelen görsel bilgiyi elektriksel sinyallere dönüştürerek aksiyon potansiyeli oluşturur ve bu bilgiyi görsel kortekse ileten sinir liflerini oluşturur. Görsel sistemde bu hücreler, özellikle görme keskinliği ve yüksek çözünürlükten sorumludur.

Gangliyon hücrelerinin aksonları, retina yüzeyinde retina sinir lifi tabakası (RSLT) boyunca ilerleyerek optik sinir aracılığıyla beyne iletilir ve lateral genikülat cisimciğin magnoselüler ve parvoselüler tabakalarında sonlanırlar. Bu hücreler, işlevsel olarak iki ana gruba ayrılır:

- %80'i parvoselüler sistem (P-hücreleri): Küçük çaplı hücrelerdir, renkli görme ve detay çözünürlüğü için özelleşmiştir; ancak kontrast duyarlılıkları düşüktür.
- %5–10'u magnoselüler sistem (M-hücreleri): Daha büyük hücre gövdelerine sahiptir, kontrast duyarlılığı ve algılama alanı P-hücrelerine göre daha yüksektir; hareket algısı ve genel şekil tanıma gibi işlemlerde rol oynar (15).



**Şekil 2:** Retinal gangliyon hücre

Makula bölgesi, tüm retinal gangliyon hücrelerinin yaklaşık %50'sini barındırmaktadır. Gangliyon hücrelerinin nükleusları, gangliyon hücre tabakasını oluşturur. Bu tabaka, periferik retinada ortalama iki hücre katı kalınlığında iken, fovea çevresinde belirgin şekilde kalınlaşarak 4 ila 6 hücre katına ulaşır (16).

Glokomun temel patofizyolojisi, retinal gangliyon hücrelerinin hasarına dayanır. Bu hücrelerde meydana gelen kayıp ve eş zamanlı olarak retinal sinir lifi tabakasındaki (RSLT) incelme, görme alanı değişikliklerinden önce ortaya çıkar ve bu nedenle glokomun erken tanısında yapısal değişikliklerin takibi büyük önem taşır (17).

### 2.2.3.2 Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

Retinal Sinir Lifi Tabakası (RSLT); astrositler, Müller hücrelerinin çıkıntıları ve retinal gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşan bir sinirsel yapıdır. Optik diskin yaklaşık iki disk çapı uzaklığında RSLT kalınlığı ortalama 40 mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) civarındayken, optik diske yaklaştıkça bu kalınlık 200  $\mu\text{m}$ 'ye kadar ulaşabilir. Anatomik olarak optik diskin horizontal kutuplarında daha ince, vertikal kutuplarında ise daha kalındır.

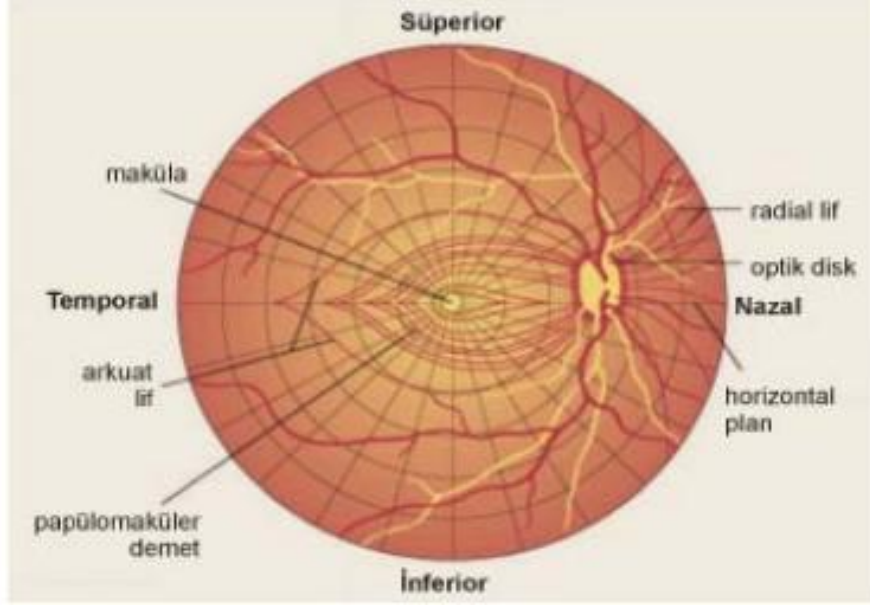
RSLT; klinik pratikte direkt olarak tekil sinir lifi düzeyinde görüntülenemez, ancak bir band şeklinde izlenebilir. Direkt ve indirekt oftalmoskopi, kırmızıdan yoksun (red-free) fundus fotoğrafçılığı, özellikle yüksek çözünürlüklü Optik Koherens Tomografi (OKT) ile görselleştirilebilir.

RSLT içindeki sinir lifi dağılımı oldukça özgündür.

- Üst ve alt temporal kadrardan gelen lifler, makula çevresini kemer şeklinde (ark formunda) dolanarak optik diske ulaşır.
- Bu lifler, yatay meridyen üzerinde basamaklı bir yapı sergiler.
- Nazal kadrardan gelen sinir lifleri ise daha doğrudan, radyal şekilde optik sinire girer.
- Makula bölgesinden çıkan sinir lifleri ise kısa bir yol izleyerek yatay düzlemde ilerler ve makülopapiller demeti (papillomaküler bundle) oluşturur (18-20).

Görme alanı değişiklikleri ile retinal sinir lifi demetlerinin anatomik seyri arasında glokomatöz hasar açısından oldukça yakın bir ilişki bulunmaktadır. Üst ve alt retinal sinir lifi tabakalarının, nispeten yüzeysel yerleşimi ve bu bölgelerdeki destek dokularının zayıflığı, bu liflerin glokomun erken evrelerinde hasardan daha kolay etkilenmesine neden olur.

Buna karşılık, makula bölgesinden çıkan sinir lifleri, optik diske kısa ve korunaklı bir yolla ulaştıkları için, glokom ilerleyene kadar genellikle yapısal olarak korunmuş kalabilirler. Ancak, iskemik faktörlerin ön planda olduğu normal basınçlı glokom gibi durumlarda, bu bölgede yer alan ve merkezi retinal damarlar tarafından beslenen liflerin daha erken evrelerde etkilendiği gözlemlenmiştir.



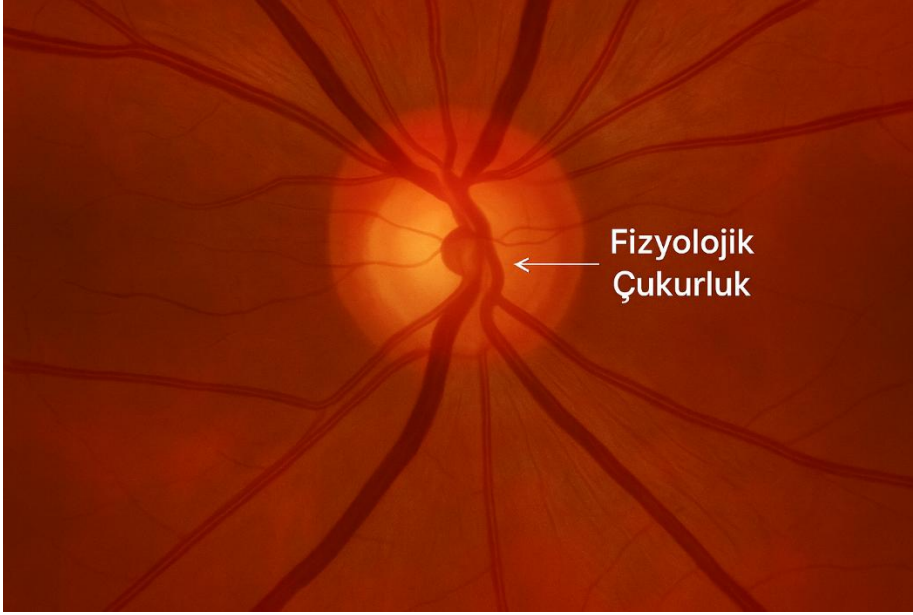
**Şekil 3:** Retina Sinir Lifi Tabakası Anatomisi

### 2.2.3.3 Optik Sinir Başı Anatomisi

Optik sinir, nörosensoryel retina ve beyin arasındaki sinirsel bir bağlantıdır. İç retina katmanında yer alan RGH aksonları, retina sinir lifi tabakasını (RSLT) oluşturur. Bu aksonlar, optik diskte birleşerek burada optik siniri meydana getirir ve yaklaşık 50 mm uzunluğunda seyrederek optik kiazmaya ulaşır. Optik sinir, görsel bilgiyi retinadan beyindeki görsel merkezlere ileten temel yapıdır. Optik sinir, yaklaşık 1.2 milyon retina gangliyon hücresinden köken alan afferent (duyu) sinir liflerini içermektedir (22-23). Optik sinirin ortalama ölçüleri horizontal düzlemde 1,5 mm, vertikal düzlemde ise 1,75 mm civarındadır.

Retina gangliyon hücrelerinin aksonlarının optik diskte birleşmesiyle, optik sinir başının (OSB) merkezinde 'cup' olarak adlandırılan çökük bir yapı oluşur. Bu çöküntünün çevresini saran ve pembe renkte gözlenen nöroretinal rim, görsel sinir liflerinin yoğunluğunu yansıtır. Cup/disk (C/D) oranı, optik sinir başında nöroretinal rim kalınlığının dolaylı bir göstergesi olup glom gibi optik nöropatilerin değerlendirilmesinde klinik olarak önemli bir parametredir. Fizyolojik çukurluk (fizyolojik cup), genellikle optik diskin tam merkezinde ve hafifçe temporal tarafta konumlanır. Bu çukurluk, santral retinal arter ve santral retinal venin ana dallarının retinaya giriş ve çıkış yaptığı bölgedir (24). Fizyolojik optik sinir başı çukurluğunun (cup) boyutu, optik disk boyutu ile ilişkilidir. Daha büyük diske sahip bireylerde çukurluk da genellikle daha geniştir. Bu sebeple, miyop gözlerde optik disk çapı genellikle daha büyük olduğundan, çukurluk da hipermetrop ve emetrop gözlerle kıyasla

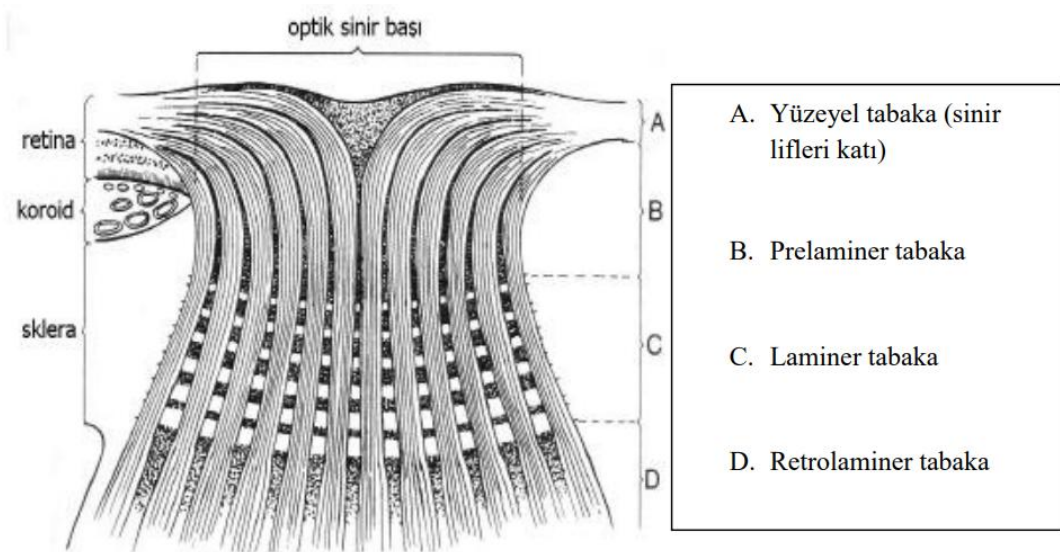
daha belirgin olabilir. Bu durum, glokom tanısında fizyolojik varyasyonlarla patolojik değişikliklerin ayırt edilmesini zorlaştırabilir (25).



**Şekil 4:** Optik Sinir Başı Anatomisi

Optik sinir başı 4 kısım olarak tanımlanabilir:

- A. Yüzeysel retina sinir lifi tabakası
- B. Prelaminer bölge
- C. Lamina kribrosa
- D. Retrolaminer bölge

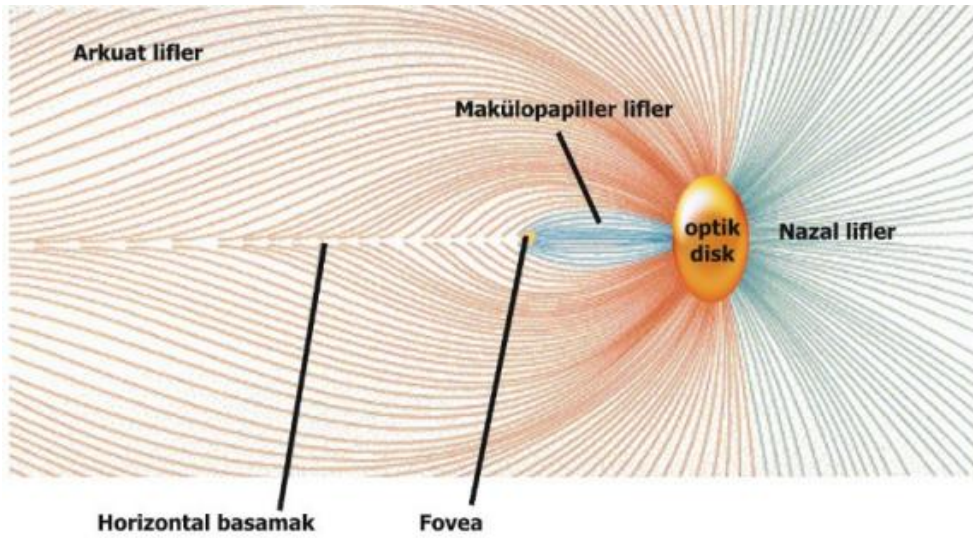


**Şekil 5:** Optik Sinir Başı Histolojik Şematizasyonu



**A. Yüzeysel retina sinir lifi tabakası:** Optik sinir başının en iç kısmı esas olarak retina gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşan sinir liflerinden meydana gelir. Maküladan çıkan bu lifler, papillomaküler demet olarak adlandırılan iğ şeklinde bir yapı oluşturarak doğrudan OSB'ye uzanır. Nazal retina kaynaklı lifler ise daha düz bir seyirle optik diske yönelir. Temporal maküladan çıkan lifler ise, maküla etrafında arkuat bir yol izleyerek optik sinire ulaşır.

Glokomatöz hasara karşı en hassas olan lifler, optik sinir başının üst temporal ve alt temporal bölgelerine gelen arkuat liflerdir. Buna karşılık, papillomaküler demetteki lifler glokomatöz süreçlere karşı en dayanıklı olanlardır (26).



**Şekil 6:** Retina Gangliyon Hücrelerinin Oluşturduğu Sinir Liflerinin Optik Diske Olan Seyri

**B. Prelaminer Bölge:** Optik sinir başının koroid düzeyine paralel olarak seyreden tabakası olup beslenmesi esas kısa posterior siliyer arterlerle sağlanır (27). Lamina kribrozanın ön segmenti, miyelinsiz optik sinir liflerinden, astrositlerden ve glial hücre uzantılarından oluşmaktadır. Bu bölge, özellikle yüzeysel kısmında yoğun olarak nöronal elemanlar barındırır; iç kısımlarının yaklaşık %94'ü nöronlardan, %6'sı ise astrositlerden meydana gelir. Bu yapısal kompozisyon nedeniyle bu bölge, *yüzeysel sinir lifi tabakası* olarak da adlandırılır. Derinlere doğru inildikçe nöronal elemanların yoğunluğu azalırken, glial dokunun oranı artmakta ve destekleyici hücrelerin hâkimiyeti belirginleşmektedir (28).

**C. Lamina Kribrosa:** Lamina kribroza (LK), retina gangliyon hücrelerinin miyelinsiz aksonlarının birleşerek optik siniri oluşturmadan önce geçtiği, posterior skleral forameni örten elek benzeri bir yapıdır. OSB'nın bulunduğu bu anatomik bölge, retina gangliyon



hücrelerinin aksonal hasarına en açık nokta olarak tanımlanmakta ve glokomun patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır (29).

Lamina kribroza, iki farklı basınç kompartmanı arasında yer alır: ön yüzeyinde göz içi basıncı, arka yüzeyinde ise subaraknoid boşlukta yer alan beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunur (30). Bu özellik, lamina kribrozayı söz konusu basınç farklarının oluşturduğu mekanik yüklenmelere karşı bir tampon bölge haline getirir.

Sağlıklı bireylerde lamina kribrozanın delikleri, optik diskin fizyolojik çukurluğunun tabanında gri noktalar şeklinde gözlenebilir. Bu porlar (delikler), optik sinirin üst ve alt bölümlerine kıyasla temporal ve nazal bölgelerde daha geniş yapıdadır. Bu asimetric anatomik yapı, glokomatöz optik nöropati gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (25).

**D. Retrolaminer Bölge:** Retrolaminer bölge, optik sinirin lamina kribrozayı takip eden arka kısmında yer alan anatomik bir alandır. Bu bölgede, retina gangliyon hücrelerinin miyelinsiz aksonları, ilk kez miyelin kılıfı ile kaplanmaya başlar, yani aksonların miyelinizasyon süreci burada başlar. Bu yapısal dönüşüm, hem iletim hızının artmasını sağlar hem de sinyal iletiminde enerji verimliliği kazandırır.

Retrolaminer bölge, leptomeninksler (araknoid ve pia mater) ile çevrilidir ve bu zar yapıları, optik siniri dış etkenlerden koruyarak mekanik ve biyolojik bir bariyer görevi üstlenir. Bu anatomik bölgedeki miyelinizasyon ve koruyucu zar yapılarının etkisiyle, optik sinirin çapı retrolaminer segmentte belirgin şekilde artar ve yaklaşık 3 mm'ye kadar ulaşır (24).

#### 2.2.4 Optik Sinir Başı Vaskülarizasyonu

Optik sinir başının kanlanması, bölgesel olarak farklı damarsal kaynaklar tarafından sağlanır. Yüzeysel sinir lifi tabakası, santral retinal arter (SRA)'nin dallarından olan rekürren retinal arterioller ile beslenir. Yüzeyin altındaki yapılar ise farklı bir dolaşım sistemini ile beslenir.

Prelaminer ve laminer bölgelerin kanlanması, genellikle kısa posterior siliyer arterlerin doğrudan dalları ya da bu arterlerin oluşturduğu Zinn-Haller halkası aracılığıyla sağlanır. Ancak, bu halka anatomik olarak her bireyde bulunmayabilir, bu da bireyler arası damar dağılımında farklılıklara neden olabilir.

Retrolaminer bölge ise, esas olarak kısa posterior siliyer arterler ve pial damarlar tarafından vaskülarize edilir. Bu bölgede, miyelinizasyonun başladığı sinir lifi segmentlerinin enerji ve oksijen ihtiyacı, bu damarların etkinliği ile doğrudan ilişkilidir.

Optik sinir başının venöz drenajı ise büyük oranda santral retinal ven (SRV) aracılığıyla gerçekleşirken, sınırlı bir kısmı koroidal venöz sistem üzerinden sağlanmaktadır (31-33).

### **2.3 GLOKOMATÖZ OPTİK SİNİR BAŞI DEĞİŞİKLİKLERİ**

Glokomatöz optik atrofinin klinik değerlendirmesi, üç ana başlık altında incelenmektedir:

- Optik Disk Değişiklikleri
- Vasküler Belirtiler
- Peripapiller Değişiklikler

Glokom hastalığının tanısında, OSB' de meydana gelen yapısal değişiklikler en değerli ve erken belirteçlerden biri olarak kabul edilir. Zira, görme alanında (GA) henüz belirgin bir defekt ortaya çıkmadan önce, OSB'deki morfolojik değişiklikleri saptamak mümkündür. Bu durum, glokomun erken tanısı açısından kritik bir avantaj sağlar.

Optik disk çöküklüğünde artış (cupping), nöroretinal rim incilmesi, asimetrik cup/disk oranı ve disk kenarındaki vasküler değişiklikler gibi bulgular, klinik değerlendirmede glokomatöz optik nöropatiyi düşündürülen temel yapısal işaretler arasında yer alır.

#### **2.3.1 Optik Disk Değişiklikleri**

Optik diskin (OD) ortalama alanı 2.1–2.8 mm<sup>2</sup> arasında değişmekte olup, bireyler arasında belirgin anatomik farklılıklar gözlenmektedir. Beyaz ırkta bu değerler, 0.8 mm<sup>2</sup> ile 6 mm<sup>2</sup> arasında oldukça geniş bir aralıkta izlenebilmektedir (34-36). Bu varyasyonlara bağlı olarak, ortalama değerini iki standart sapmadan daha büyük olan diskler "büyük optik disk", daha küçük olanlar ise "küçük optik disk" olarak sınıflandırılmaktadır (37-38).

Bu anatomik farklılıklar, glokomun patogenezi olan duyarlılığı da etkileyebilmektedir. Büyük optik diske sahip gözlerde, yapısal olarak daha fazla sinir lifi bulunmasına rağmen, bu liflerin glokomatöz süreçlere karşı daha savunmasız olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan, küçük optik diske sahip gözlerde, sinir liflerinin daha dar bir alana sıkışması ve toplam sinir lifi sayısının görece düşük olması nedeniyle, göz içi basıncına karşı daha yüksek bir duyarlılık geliştirebileceği öne sürülmektedir (39).

Normalde OD oval şekillidir ve vertikal çapı, horizontal çapına göre %7–10 oranında daha büyüktür. Ortalama olarak, vertikal çap yaklaşık 1.8 mm, horizontal çap ise 1.65 mm'dir. Bu anatomik yapı, optik diskin değerlendirilmesinde önemli bir referans noktasıdır. Sağlıklı gözlerde, optik çukurluk (cup) ise genellikle yatay olarak oval şekildedir; çünkü çukurluğun yatay çapı, dikey çapından ortalama %8 daha uzundur. Bu simetrik olmayan yapı, fizyolojik olarak kabul edilen bir özelliktir. Küçük optik disklerde genellikle belirgin bir çukurluk izlenmezken, büyük optik disklere sahip gözlerde çukurluk çapı fizyolojik olarak daha büyük olabilir. Bu nedenle optik disk boyutu, çukurluğun glokomatöz mü yoksa fizyolojik mi olduğunu ayırt etmede dikkate alınması gereken önemli bir parametredir (40).

Glokomun erken tanı ve takibinde kritik öneme sahip parametrelerden biri olan çukurluk/disk oranı (cup/disk, C/D), klinik değerlendirme sırasında genellikle vertikal yönde ölçülür. Bunun temel nedeni, glokomatöz hasarın sıklıkla üst ve alt kadranlardaki sinir liflerini daha yoğun şekilde etkilemesidir.

Bu bölgelere özgü sinir lifi kaybı, fizyolojik olarak yatay oval şekilli olan çukurluğun zamanla vertikal yönde genişlemesine yol açar. Dolayısıyla, vertikal C/D oranındaki artış, glokoma bağlı optik nöropatinin erken bir göstergesi olarak değerlendirilir. C/D oranı normal popülasyonda geniş bir aralıkta iken ve iki gözde uyumlu iken glokomlu gözlerde belirgin olarak büyür ve iki göz arasında farklılık gösterir (41).

Nöröretinal rim glokom tanı ve takibinde önemli bir parametredir. Optik disk, anatomik olarak dikey oval, optik çukurluk (cup) ise genellikle yatay oval şekildedir. Bu morfolojik farklılıklar, nöröretinal rim (NRR)'in çeşitli bölgelerdeki kalınlık dağılımını da etkiler. Sağlıklı bir gözde NRR en kalın olarak inferior (alt) bölgede gözlenir; bunu sırasıyla superior (üst), nazal (iç) ve en ince olarak temporal (dış) bölge izler (42).

Bu fizyolojik sıralama, klinikte “İSNT kuralı” (Inferior > Superior > Nasal > Temporal) olarak adlandırılır. İSNT kuralı, glokomatöz değişikliklerin erken saptanmasında önemli bir referans sağlar; çünkü bu sıranın bozulması (örneğin temporal rim kalınlığının nazalden fazla olması) glokom lehine patolojik bir bulgu olarak değerlendirilir.

### **2.3.2 Vasküler Belirtiler**

Glokomla ilişkili optik disk hemorajileri, genellikle optik disk kenarında ve splinter hemoraji (ince çizgi şeklinde) formunda ortaya çıkar. Bu hemorajiler en sık olarak

normotansif glokom (NTG) olgularında gözlenmekle birlikte, PAAG hastalarında da izlenebilmektedir (43).

Klinik olarak, hemorajiler en yaygın biçimde inferior kadranda ortaya çıkar; ancak diğer tüm kadrarlarda da görülebilir. Geçici nitelikte olmaları nedeniyle, yalnızca ardışık ve dikkatli fundus muayenelerinde fark edilebilirler. Genellikle glokomatöz hasarın erken veya orta evrelerinde görülürler.

Her ne kadar glokoma özgü olmasalar da, bu hemorajiler glokomatöz optik nöropatinin ilk klinik bulgularından biri olabilir ve özellikle progresyon riskini artıran bir uyarı olarak değerlendirilmelidir (44).

Sağlıklı gözlerde bu tür kanamaların görülme sıklığı %0,2'den az iken, glokomlu hastalarda bu oran %4 civarındadır (45). Bu hemorajilerin oluşum mekanizmasında, nöroretinal rimde yer alan ince kapiller damarların tıkanması temel rol oynamaktadır. Özellikle sinir liflerinin beslenmesini sağlayan bu hassas damarların mikrovasküler düzeydeki bozuklukları, lokal iskemiyeye ve damar duvarında zayıflamaya yol açarak splinter tarzı hemorajilerin gelişmesine neden olur. Bu durum, glokomatöz progresyonla ilişkili yapısal değişikliklerin bir sonucu olarak değerlendirilir.

### 2.3.3 Peripapiller Değişiklikler

**Peripapiller koryoretinal atrofi:** Peripapiller atrofi, optik sinir başı çevresinde retina ve koroid tabakalarında görülen yapısal değişiklikleri tanımlar ve iki farklı alt bölgeye ayrılır: alfa ( $\alpha$ ) bölgesi ve beta ( $\beta$ ) bölgesi.

- Alfa bölgesi, genellikle glokoma özgü olmayan bir bulgudur ve sağlıklı bireylerde de sıkça gözlenebilir. Bu bölgede koryoretinal incelme, retina pigment epitelinde (RPE) düzensiz hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon gibi değişiklikler izlenmektedir.
- Beta bölgesi ise, daha anlamlı patolojik bir bulgudur. Bu alanda RPE ve koryokapillarisin atrofisi söz konusudur. Atrofi nedeniyle büyük koroid damarlarının ve altında yer alan skleranın görünürlüğü artar. Yapılan çalışmalarda, beta bölgesinin glokomlu bireylerde daha sık ve daha geniş olduğu, bu genişliğin hastalık progresyonuyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Glokomatöz gözlerde hem alfa hem de beta bölgelerinde genişleme izlenebilirken, beta bölgesi, glokomun tanı ve takibinde progresyon için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (46).

**Damar görünümündeki değişiklikler:** Glukomun erken evrelerinde, nöroretinal rim ile yüzeysel retinal kan damarları arasında anormal bir boşluk oluşabilir. Bu boşluğun saptanması, NRR'de incelmenin başladığını gösteren önemli bir erken bulgu olarak kabul edilmektedir. Normal koşullarda damarlar NRR'ye yakın seyretmekteyken, rim dokusunun incilmesiyle birlikte damar ile NRR arasında görünür bir mesafe oluşur.

Bir diğer dikkat çekici klinik işaret ise **süngü** bulgusudur. Bu bulgu, NRR kaybı sonucu, retinadan optik diske giren damarların keskin bir açı ile yön değiştirmesiyle karakterizedir. Normalde daha yumuşak bir eğimle diske giren damarlar, rim dokusu azaldığında adeta bir “**süngü ucu**” gibi keskin bir kıvrım oluşturur. Süngü bulgusu, glukomatöz hasarın ilerlediğini ve rim desteğinin azaldığını işaret eden değerli bir yapısal göstergedir (47).

**Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) Değişiklikleri:** RSLT, retina gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşan ve görsel bilgiyi optik sinir aracılığıyla beyne ileten temel katmandır. Sağlıklı bireylerde fizyolojik yaşlanma süreciyle birlikte yılda ortalama 1000–1500 sinir lifi kaybı meydana geldiği gösterilmiştir. Ancak bu kayıp, glukomatöz gözlerde çok daha belirgin ve hızlıdır.

Glukomun seyri sırasında RSLT'de hem lokalize hem de yaygın sinir lifi kayıpları gözlenir. Bu değişiklikler, optik sinir başında yapısal bozulmalarla birlikte ilerler. Klinik açıdan özellikle lokalize kayıplar, glukoma daha spesifik olup tanınmaları daha kolaydır. En sık alt temporal bölgede, ikinci sıklıkta ise üst temporal bölgede lokalize kayıplar izlenir (48-49).

## 2.4 GLOKOM PATOGENEZİ

Glukomun patogenezinin merkezinde, esas olarak RGH'nin progresif kaybı yer almaktadır. Bu hücrelerin dejenerasyonu, optik sinir başında yapısal bozulmalara ve ilerleyici görme alanı kayıplarına yol açar. Ancak, glukomun patofizyolojisini ve hastalığın progresyonunu belirleyen mekanizmalar günümüzde hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır.

Göz içi basıncının yükselmesi, glukomatöz hasarın bilinen en önemli risk faktörlerinden biri olsa da, özellikle normotansif glukomda, GİB dışı faktörlerin (örneğin vasküler disfonksiyon, otoimmün mekanizmalar, mitokondriyal disfonksiyon, genetik yatkınlık) de sürece katkı sağladığını düşündürmektedir.

Dolayısıyla, glukomun sadece basınç temelli bir hastalık olmadığı; multifaktöriyel bir nörodejeneratif süreç olduğu görüşü gün geçtikçe daha çok kabul görmektedir.

## **Glokom Patogenezine İlişkin Hipotezler: Mekanik, Vasküler Ve Hücresel Yaklaşımlar**

Glokom patogenezinin anlaşılabilmesi için öncelikle GİB'nin yükselme nedenlerinin ve bu durumun optik sinir üzerindeki etkilerinin detaylı bir şekilde araştırılması gerekmektedir. Günümüzde glokomun gelişimini açıklamaya yönelik farklı hipotezler öne sürülmüştür. Bu yaklaşımlar arasında mekanik, vasküler ve hücresel (moleküler) teoriler yer almaktadır.

### **1. Mekanik Hipotez**

Mekanik hipoteze göre, artan GİB, özellikle lamina kribroza üzerinde yapısal değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler, RGH aksonlarının lamina düzeyinde sıkışmasına ve aksoplazmik akımın bozulmasına neden olur (50). Aksoplazmik akımın engellenmesi, hücre içi besin ve sinyal taşınımının bozulmasıyla sonuçlanır ve bu durum aksonal dejenerasyon sürecini tetikler.

### **2. Vasküler Hipotez**

Vasküler hipoteze göre, OSB düzeyinde kapiller perfüzyon basıncının azalması, glokomatöz hasarın bir diğer önemli nedenidir. Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), arteriyoskleroz ve vazospazm gibi sistemik vasküler bozukluklar, otoregülasyon mekanizmalarını bozarak oküler perfüzyonun azalmasına ve iskemik hasara yol açar (51).

### **3. Hücresel ve Moleküler Yaklaşım**

Glokomda optik sinir hasarının bir diğer bileşeni ise hücre düzeyindeki ölüm mekanizmalarıdır. RGH aksonlarındaki hasar sonrası hücreler, genetik olarak programlanmış bir ölüm şekli olan apoptozis sürecine girerler (52).

İskemik ortamda ekstraselüler glutamat düzeyinin artışı, başta NMDA (N-methyl-D-aspartik asit) reseptörlerini aktive eder ve bunun sonucunda hücre içine kalsiyum girişi artar. Bu kalsiyum akışı, apoptozisi tetikleyen önemli bir sinyaldir. Ayrıca, RGH'nin hayatta kalması için gerekli olan nörotrofik faktörlerin varlığı bu süreçte kritik öneme sahiptir (53-54).

En önemli nörotrofik faktörler arasında Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) ve Nerve Growth Factor (NGF) yer alır (55-56). Glokomatöz hasar sürecinde bu faktörlerin düzeyinin azaldığı, birçok çalışmada gösterilmiştir (57-58).

Artan GİB, aksonlar ve kapillerler üzerinde mekanik kompresyona neden olarak özellikle BDNF'nin aksoplazmik akımla taşınmasını engeller. Bu engelleme, gangliyon hücrelerinin gerekli trofik destekten yoksun kalmasına ve programlanmış hücre ölümüne yol açar (59).

## **2.5 GLOKOM SINIFLANDIRMASI**

Glokom, etiyopatogenezi hâlâ tam olarak aydınlatılmamış karmaşık bir hastalık grubu olduğundan, farklı sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bu çeşitlilik, glokomun tanısal ayırımında net bir fikir birliğine varılamamış olmasından kaynaklanmaktadır.

Klinik pratikte en yaygın kullanılan sınıflandırma yöntemi, glokomun etiyolojisine ve mekanizmasına dayanmaktadır. Bu yaklaşımda sınıflama; aköz hümör dinamiğinde meydana gelen değişiklikler (üretim/akım/drenaj bozuklukları), retinada gangliyon hücrelerinin kaybına yol açan altta yatan hastalıklar, ön kamara açısında göz içi basıncını artıran yapısal değişikliklere göre yapılmaktadır.

Avrupa Glokom Cemiyeti (EGS)' nin 2021 yılında yayımladığı rehberine göre glokom sınıflaması aşağıdaki şekildedir (60).

### **1. Primer Çocukluk Çağı Glokomları / Juvenil Glokomlar**

#### **1.1 Primer Konjenital Glokom**

Doğumdan itibaren ilk yaşlara kadar ortaya çıkar.

#### **1.2 Geç Başlangıçlı Çocukluk Çağı Açık Açılı Glokomu**

Yaş ile ergenlik dönemi arasında görülür.

#### **1.3 Sekonder Çocukluk Çağı Glokomu**

- i Edinsel olmayan göz anomalilerine bağlı
- ii Edinsel olmayan sistemik hastalıklar veya sendromlara bağlı
- iii Edinsel nedenlerle ilişkili
- iv Çocukluk çağı katarakt cerrahisine sekonder gelişen glokom

### **2. Açık Açılı Glokomlar**

#### **2.1 Primer Açık Açılı Glokom**

- i. Geç başlangıçlı juvenil glokom
- ii. Primer açık açılı glokom şüphesi
- iii. Oküler hipertansiyon

## **2.2 Sekonder Açık Açılı Glokom**

### **i. Oküler hastalıklara bağlı:**

- a) Psödoeksfolyatif glokom
- b) Pigmenter glokom
- c) Lens kaynaklı
- d) İntraoküler hemoraji ilişkili
- e) Üveitik glokom
- f) Neovasküler glokom
- g) İntraoküler tümörlere bağlı

### **ii. Oküler travmaya bağlı**

### **iii. İyatrojenik nedenli:**

- a) Kortikosteroid kullanımına bağlı
- b) Cerrahi/lazer sonrası
- c) Vitreoretinal cerrahi sonrası

### **iv. Ekstraoküler hastalık kaynaklı:**

- a) Artmış episkleral venöz basınç

## **3. Kapalı Açılı Glokomlar**

### **3.1 Primer Açık Kapanması**

- i. Açık kapanması şüphesi
- ii. Açık kapanması veya açık kapanması glokomu
- iii. Pupil bloğu veya karışık mekanizmalarla gelişen akut atak
- iv. Akut açık kapanması atağı sonrası durum

### **3.2 Sekonder Açık Kapanması**

#### **i. Pupiller blok ile ilişkili**

#### **ii. Pupiller blok olmadan, anterior "çekme" mekanizmasıyla sineşial:**

- a) Neovasküler glokom



- b) Iridokorneal endotel sendromu
  - c) Cerrahi veya travma sonrası epitelyal/fibröz ie büyüme
- iii. Pupiller blok olmadan, posterior "itme" mekanizmalı:**
- a) Aköz yanlış yönlenme (malign glokom)
  - b) İris/siliyer cisim kistleri, intraoküler tümörler
  - c) Silikon yağı veya gaz tamponları
  - d) Uveal efüzyon
  - e) Prematüre retinopatisi
  - f) Konjenital anomalilerle ilişkili

## 2.6 GLOKOM EVRELENDİRMESİ

Glokomatöz optik nöropatide hasarın evrelendirilmesi; klinik hasarın şiddetini tanımlamak, hastalığın seyrini izlemek, tedavi stratejisini belirlemek ve takip sıklığını planlamak açısından büyük önem taşır.

### 1. Yapısal ve Fonksiyonel Değerlendirme Yöntemleri

Glokomatöz hasar hem yapısal hem de fonksiyonel testlerle değerlendirilmektedir:

- Yapısal Testler:
  - *Tarayıcı Lazer Oftalmoskopi (SLO)*
  - *Tarayıcı Lazer Polarimetri (SLP)*
  - *Optik Koherens Tomografi (OKT)*

Bu yöntemler, özellikle retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığındaki eğişiklikleri tespit etmekte kullanılır.

- Fonksiyonel Test:
  - *Standart otomatize perimetri (SAP):*  
Görme alanı değerlendirmesinde temel yöntemdir. Özellikle Humphrey 24-2 SITA-Standart test protokolü yaygın olarak tercih edilmektedir (61-62).

## 2. H-P-A Sınıflama Sistemi

Glokom evrelemede en yaygın kullanılan sistem, Hodapp-Parrish-Anderson (H-P-A) sınıflama sistemidir (63-64). Bu sınıflamada iki temel kriter esas alınmaktadır:

- Ortalama Deviasyon (Mean Deviation, MD) değeri
- Patern Deviasyon Olasılık Haritasında yer alan kusurlu noktaların sayısı ve bu noktaların fiksasyon noktasına olan uzaklığı

Bu parametreler, hastalığın hafif, orta ve ileri evre olarak derecelendirilmesini sağlar. H-P-A sistemi, fonksiyonel kayıpların topografik dağılımını göz önüne alarak klinik karar sürecine önemli katkı sağlar (65).

**Tablo 1:** Hodapp-Parrish-Anderson Sınıflaması (65)

Glokomatöz Hasarın Derecelendirilmesi

Kriter	Hafif	Orta	İleri
MD değeri (dB)	< -6 dB	-6 ile -12 dB arası	> -12 Db
%5'lik Patern Deviasyon Haritasında Deplese Nokta	%25'ten az (18 noktadan az)	%50'den az (37 noktadan az)	%50'den fazla (37 noktadan fazla)
%1'lik Patern Deviasyon Haritasında Deplese Nokta	10 noktadan az	20 noktadan az	20 noktadan fazla
Santral 5° alanda 0 dB duyarlılığı olan nokta	Yok	Yok	Var
Santral 5° alanda <15 dB duyarlılığı olan nokta	Yok	Sadece 1 yarı alanda	Her iki yarı alanda

### 2.7 GLOKOMDA TANI YÖNTEMLERİ

Glokomun tanı süreci yalnızca test ve görüntüleme yöntemlerine değil, öncelikle kapsamlı bir anamnez alınmasına dayanır. Tanı koyulmadan önce hastanın yaşı, ailede glokom öyküsü, genel sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, önceki göz cerrahileri veya lazer işlemleri, göze ya da başa alınmış travma öyküsü dikkatle sorgulanmalıdır.

Anamnez sonrası gerçekleştirilen oftalmolojik muayene, tanıya yönelik kritik bulgular sağlar. Bu kapsamda değerlendirilmesi gereken temel test ve gözlem yöntemleri şunlardır:

- Görme Keskinliği Ölçümü: Merkezi görme fonksiyonunu değerlendirir.

- Pupil Reaksiyon Testi: Afferent pupil defekti gibi nöro-oftalmolojik bulguların tanımlanmasında yardımcıdır.
- Santral Kornea Kalınlığı (SKK) (Pakimetri): GİB ölçümünün yorumlanması açısından önemlidir.
- Göz İçi Basıncı Ölçümü: Glokomun temel risk faktörünü doğrudan değerlendirir.
- Biyomikroskopi (Slit-lamb Muayenesi): Ön segment yapılarındaki patolojilerin değerlendirilmesini sağlar.
- Gonyoskopi: Ön kamara açısının açık veya kapalı olup olmadığını doğrudan görsel olarak belirler.
- Fundus Muayenesi: Optik sinir başındaki çukurluk (cupping), nöroretinal rim incilmesi gibi glokomatöz değişiklikleri tespit etmeyi sağlar.

### **Destekleyici Testler**

Tanıyı pekiştirmek amacıyla uygulanan yapısal ve fonksiyonel testler, glokomun hem erken tanısı hem de evrelendirilmesi için önemlidir:

- Yapısal Testler: Optik koherens tomografi (OKT), ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) incelenir.
- Fonksiyonel Testler: Standart otomatize perimetri (SAP) ile görme alanındaki fonksiyon kayıpları değerlendirilir.

Bu bütüncül yaklaşım, glokomatöz hasarın yalnızca basınca bağlı olmadığını ve çok boyutlu bir değerlendirme gerektiğini vurgular.

#### **2.7.1 Göz İçi Basıncı Ölçümü**

GİB, glokom tanısı ve takibinde önemli bir parametre olmakla birlikte, mutlak bir tanı kriteri olarak değil, hastaya özgü değerlendirilmesi gereken bir ölçüttür. Genel popülasyonda GİB ortalama olarak 15–17 mmHg arasında değişmektedir. Her ne kadar 21 mmHg'nin üzerindeki değerler geleneksel olarak “anormal” kabul edilse de, bu eşik değer mutlak bir patolojik sınır olarak alınmamaktadır. Bazı bireylerde daha düşük basınçlarda glokom gelişebilirken (örneğin normotansif glokom), bazı bireylerde 21 mmHg üzerindeki değerler görme sinirinde hasar oluşturmadan tolere edilebilir.

Bu nedenle GİB değerinin değerlendirilmesinde, hastanın kliniği, optik sinir başı morfolojisi, RSLT kalınlığı, aile öyküsü ve diğer risk faktörleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

## Göz İçi Basıncında Günlük Varyasyonlar

GİB sabit bir parametre olmayıp, sirkadiyen ritme bağlı olarak gün içinde fizyolojik değişkenlik göstermektedir. Bu değişim genellikle 3–6 mmHg düzeyindedir. Klinik gözlemler, GİB'in genellikle öğle saatlerinde en düşük, gece 02:00–04:00 saatleri arasında ise en yüksek seviyeye ulaştığını ortaya koymaktadır (66).

Göz içi basıncında gözlenen günlük dalgalanmaların (fluktuasyonların) tam mekanizması henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Ancak çeşitli fizyolojik ve çevresel faktörlerin bu değişimlere katkı sağladığı düşünülmektedir.

Bu faktörler arasında öne çıkanlar şunlardır:

- **Vücut Pozisyonundaki Değişiklikler:** Supin pozisyonda (yatar vaziyette) yapılan ölçümlerde GİB'in ayakta ölçülen değerlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, yerçekimi etkisiyle venöz dönüşteki değişikliklere ve episkleral venöz basınçta artışa bağlı olabilir.
- **Kortizol Düzeyindeki Sirkadiyen Değişimler:** Kortizol hormonu, sabah saatlerinde zirveye ulaşır ve akşam saatlerinde düşer. Bu hormonal dalgalanmanın, göz içi sıvı üretimi ve dışı akımı üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.
- **Aköz Hümör Üretimindeki Değişiklikler:** Göz içi sıvısının üretimi, günün farklı saatlerinde değişkenlik göstermektedir. Özellikle gece saatlerinde üretimde azalma olduğu gösterilmiştir; bu durum, GİB fluktuasyonlarında önemli bir rol oynayabilir.
- **Işık/Karanlık Döngüsü (Fotopik-Skotopik Etki):** Çevresel aydınlatma koşulları, özellikle retina üzerinden otonomik sinir sistemi aracılığıyla aköz dinamikleri etkileyebilir. Bu etki, GİB'in gece artmasının potansiyel nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir (67-68).

Bu nedenle, glokom tanısı veya tedavi etkinliğini değerlendirirken, tek bir GİB ölçümüne dayanmak yanıltıcı olabilir. Özellikle şüpheli vakalarda gün içi ölçüm profili veya 24 saatlik takip, daha doğru sonuçlar verebilir.

Tonometri, glokom tanısında ve rutin oftalmolojik muayenede vazgeçilmez bir yer tutar. GİB doğru ve tekrarlanabilir şekilde ölçülmesi, hem tanı hem de tedavi takibi açısından klinik pratikte büyük öneme sahiptir.

### 2.7.1.1 Goldmann Applanasyon Tonometresi (GAT)

Goldmann ve Schmidt tarafından 1950'li yıllarda geliştirilen Goldmann Applanasyon Tonometresi (GAT), günümüzde GİB ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir (69). GAT, Imbert-Fick yasasına dayanır. Bu prensibe göre, teorik olarak esnek, kuru, ince duvarlı ve küresel bir cismin iç basıncı; yüzeyin belirli bir kısmının düzleştirilmesi için gereken kuvvet ile doğru orantılıdır.

GAT'de kullanılan aplanasyon (düzleştirme) yüzeyi yaklaşık 7.35 mm<sup>2</sup> olup, bu da 3.06 mm çapında bir alana karşılık gelir. Bu ölçüm alanının, GİB'in doğru tahmini için en uygun geometriyi sağladığı gösterilmiştir (70).

#### GAT'in Avantajları ve Klinik Uygunluğu

Goldmann Applanasyon Tonometresi'nin en önemli avantajları şunlardır:

- Yüksek doğruluk ve güvenilirlik
- Klinik pratikte yaygın kullanım
- Tekrarlanabilir sonuçlar
- Düşük maliyet ve erişilebilirlik
- Uzun yıllar boyunca standardizasyon sağlamış olması

#### Yöntemin Sınırlılıkları ve Etkileyen Faktörler

GAT her ne kadar güvenilir bir yöntem olsa da, doğrudan korneaya temas gerektirmesi nedeniyle bazı dezavantajlara da sahiptir:

- Topikal anestezi gerektirir
- Biyomikroskop kullanımını zorunlu kılar
- Enfeksiyon riski taşır
- Korneal yapıya duyarlıdır:
  - Santral kornea kalınlığı (SKK)
  - Korneal eğrilik (kürvatür)
  - Korneal ödem
  - Korneal elastikiyet ve biyomekanik özellikler

Bu parametreler, özellikle SKK başta olmak üzere, GAT ölçümlerinde sapmalara yol açabilir. Goldmann ve Schmidt'in orijinal çalışmalarında da, SKK'nın GAT sonuçlarını

doğrudan etkileyebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle, GAT ile ölçülen değerler yorumlanırken hastaya özgü korneal veriler mutlaka dikkate alınmalıdır.

### **2.7.1.2 Gonyoskopik Muayene Ve Shaffer Sınıflaması**

Glokom tanı ve sınıflamasında, ön kamara açısının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu değerlendirme, özellikle açık açılı ve kapalı açılı glokomlar arasında ayırıcı tanı koymak için kritik bir rol oynar. Bu amaçla uygulanan gonyoskopik muayene, ön kamara açısını doğrudan gözlemlene imkânı sunan tek klinik yöntem olup, günümüzde altın standart olarak kabul edilmektedir (71).

#### **Gonyoskopi ve Evreleme Sistemleri**

Farklı araştırmacılar tarafından geliştirilmiş birçok gonyoskopik evreleme sistemi mevcuttur. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılanlar:

- Scheie Sınıflaması
- Spaeth Sınıflaması
- Shaffer Sınıflaması

Bu sınıflama sistemleri, iris konfigürasyonu, trabeküler ağ görünürlüğü ve açının açıklığı gibi kriterlere dayanır. Klinik değerlendirmede bu sistemlerden birinin kullanılması, hastalar arası karşılaştırmalarda standardizasyon sağlar ve glokomun tipi ve ilerleme riski hakkında öngörüle bulunulmasına yardımcı olur.

#### **Shaffer Sınıflama Sistemi**

Shaffer sınıflaması, ön kamara açısının açıklığını iris ile trabeküler ağın iç yüzeyi arasında varsayılan iki hayali çizginin oluşturduğu açıya göre değerlendirir. Sistem, açı açıklığını Evre 0'dan Evre 4'e kadar derecelendirerek sınıflandırır:

#### **Shaffer Evresi Açı Açıklığı (°) Açıklama**

<b>Evre 0</b>	Kapalı	Açının hiç görünmediği durum
<b>Evre 1</b>	0°–10°	Son derece dar açı, kapanmaya yatkın
<b>Evre 2</b>	10°–20°	Dar açı, klinik dikkat gerektirir
<b>Evre 3</b>	20°–35°	Orta genişlikte, normal kabul edilir
<b>Evre 4</b>	35°–45°	Geniş açık açı, normal yapı

Bu sistem sayesinde, aç ı kapanması riski taşıyan bireylerin erken dönemde saptanması ve gerekli önlemlerin alınması mümkün hale gelmektedir.

Son yıllarda oftalmolojideki teknolojik gelişmeler, ön kamara açısının değerlendirilmesini daha hassas, objektif ve detaylı hale getirmiştir. Geleneksel gonyoskopik muayene altın standart olarak önemini korurken, gelişmiş görüntüleme teknikleri sayesinde artık aç ı yapısı, irido-korneal ilişki ve ön segment anatomisi hakkında daha fazla bilgi edinmek mümkün olmuştur.

- **Ön Segment Optik Koherens Tomografi (ÖS-OCT):**

Yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüler sunarak ön kamara açısının genişliği, derinliği ve iridokorneal açının yapısal bütünlüğü hakkında objektif ve kantitatif veri sağlar. Non-invaziv bir yöntem olup hasta konforunu artırır.

- **Ultrason Biyomikroskopi (UBM):**

Yüksek frekanslı ultrason probu kullanılarak, özellikle iris, siliyer cisim ve zonüler yapıların görüntülenmesinde etkili bir yöntemdir. Açının değerlendirilmesinde derin doku yapılarına dair bilgiler verir.

- **Scheimpflug Görüntüleme (Topografi):**

Ön segmentin üç boyutlu yapısal haritalandırılmasını sağlayarak kornea kalınlığı, ön kamara derinliği ve lens pozisyonu gibi parametreleri değerlendirme olanağı sunar.

Bu görüntüleme yöntemleri, glokom tanısında ve açının kapanma riskinin değerlendirilmesinde objektif, tekrarlanabilir ve kantitatif ölçümler sağlayarak klasik muayeneyi tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. Özellikle OKT ile elde edilen kesitsel veriler, klinik karar sürecinde hekime daha doğru ve güvenilir bilgiler sunmakta; tanı koyma, tedavi planlama ve hastalık progresyonunu izleme süreçlerinde daha güçlü bir yaklaşım geliştirilmesine olanak tanımaktadır (72).

## 2.7.2 Görme Alanı

Görme alanı (GA), retinanın tüm periferiyle yanıt verdiği uzaysal alanı ifade eder. Başka bir ifadeyle, bir gözün sabit bir noktaya fikse olduğu sırada çevresel olarak algılayabildiği tüm görsel alan GA olarak adlandırılır (73).

Traquair'in klasik tanımına göre GA, "kör bir denizin çevrelediği görme adası" şeklinde tarif edilir. Bu üç boyutlu metaforunda:

- Adanın tepe noktası, ışığa en duyarlı bölge olan foveadır.

- Adanın çevresi, görme alanının periferik sınırlarıdır ve görsel hassasiyet merkezden perifere doğru gidildikçe azalır.
- Görme alanı testlerinde, fiksasyon noktası etrafındaki 30 derecelik bölge merkezi görme alanı olarak değerlendirilir. Maksimum uyaran ile ölçülen GA sınırları ise yaklaşık olarak:
  - Nazal: 60°
  - Üst: 60°
  - Alt: 70–75°
  - Temporal: 100–110° şeklinde uzanır (74).

### **Görme Alanı Testinin Klinik Önemi**

Görme alanı testi, glokom şüphesi olan veya tanısı konulmuş bireylerde görsel fonksiyonun değerlendirilmesinde en temel fonksiyonel testlerden biridir. Optik sinir başındaki yapısal hasarın, fonksiyonel karşılığını ortaya koyar.

Test sayesinde:

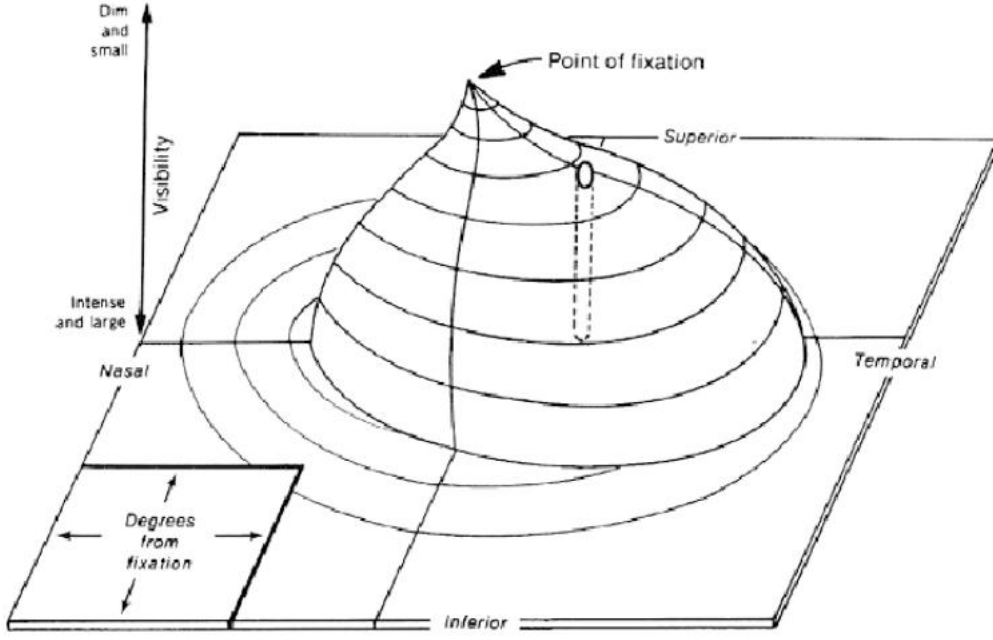
- Hasarın lokalizasyonu,
- Derinliği,
- Hastalığın progresyonu değerlendirilebilir.

### **Kör Nokta ve Bjerrum Alanı**

Görme sinyallerini taşıyan retina gangliyon hücrelerinin aksonları, foveanın 10–15 derece nazalinde birleşerek optik sinir başını oluşturur. Bu anatomik alan, fotoreseptör içermediğinden, görme alanı testlerinde kör nokta (skotom) olarak değerlendirilir. Kör nokta daima temporal bölgede yer alır (74).

Bjerrum alanı, fiksasyon noktasından kör noktaya kadar uzanan ve fiksasyonun üstü ile altını ark şeklinde saran bir bölgedir. Bu alan, retina üzerindeki arkuat liflerin uzanımına karşılık gelir. Glokomda en erken ve en sık etkilenen alanlardan biri olması nedeniyle, Bjerrum alanı glokomatöz hasara en duyarlı bölge olarak kabul edilir (75).





**Şekil 7:** Traquair'in görme alanı adası

Klinik pratikte glokom tanı ve takibinde iki temel perimetri yöntemi kullanılmaktadır: kinetik perimetri ve statik perimetri.

- Kinetik perimetride, görme alanı dışından gelen hareketli bir hedef, merkezi görüş alanına doğru ilerletilerek hasta tarafından fark edilip edilmediği belirlenir.
- Statik perimetride ise, sabit konumdaki hedefin parlaklığı veya boyutu değiştirilerek görsel eşik değerleri ölçülür.
- Günümüzde glokom tanısında en sık başvurulan yöntem, statik otomatik perimetri (SAP) olup, özellikle Humphrey Field Analyzer (HFA) cihazı ile yapılan testler tercih edilmektedir (76-77).

### **Görme Alanı Testinin Güvenilirlik Parametreleri**

Görme alanı testinin klinik yorumlanabilirliği, bazı güvenilirlik indekslerine bağlıdır:

- **Fiksasyon Kaybı (%):** Hastaya periyodik olarak kör nokta stimülasyonu gönderilerek ölçülür. Görülmemesi gereken bu uyarıların görülmesi, fiksasyon kaybını gösterir. %20'nin üzeri patolojik olarak değerlendirilir.
- **Yanlış Pozitif (%):** Görsel uyarı yokken hastanın yanlışlıkla yanıt vermesidir. %33'ün üzeri güvenilir test anlamına gelir.
- **Yanlış Negatif (%):** Daha önce tespit edilen eşik bölgelerine daha güçlü uyarılar gönderildiğinde yanıt alınamamasıdır. %33'ün üzeri yine güvenilir test anlamına gelir.

## Görme Alanı Testinde Kullanılan Global İndeksler

SAP testi ile elde edilen bazı önemli global indeksler şunlardır:

- **Ortalama Sapma (Mean Deviation - MD):** Tüm test noktalarının, yaşa göre düzeltilmiş referans değerlerine göre ortalama farkını verir. Global depresyon veya artışı yansıtır.
- **Patern Standart Sapma (Pattern Standard Deviation - PSD):** Lokalize görme alanı defektlerini gösterir. Düzensizlik arttıkça PSD değeri yükselir.
- **Görme Alanı İndeksi (Visual Field Index - VFI):** Patern deviasyon haritası kullanılarak hesaplanan ve % cinsinden ifade edilen, yaşa göre düzeltilmiş görme fonksiyonudur. %100, tam görme fonksiyonunu temsil eder.

## Glokoma bağlı görme alanı değişiklikleri

Skotom, çevresindeki retina alanlarına kıyasla daha düşük ışık duyarlılığına sahip olan, lokalize retinal depresyon alanı olarak tanımlanır. Normal görme alanı tepeciğinden istatistiksel ve klinik olarak ayrılan bu alanlar, görme alanı defektlerini oluşturur. Glokomatöz hasarda bu defektler sıklıkla periferden başlar ve hastalığın son evresine kadar santral görme korunmuş olabilir.

### i. Erken Evre Değişiklikler

Erken GA değişiklikleri görme alanının herhangi bir bölgesinde izlenebilmekle birlikte, en sık olarak üst yarıda (%60) ve nazal bölgede meydana gelir. Bu evrede defektler genellikle sığ, izole ve glokoma özgülü küçük depresyonlar şeklindedir. Bu değişiklikler, fiksasyon noktasına ulaşmaz. Buna karşın, derin ve fiksasyon noktasına uzanan defektler geç veya ileri evre glokomatöz hasar göstergesidir (75).

#### a. Küçük Parasentral Depresyonlar

Glokomun erken evresinde en sık karşılaşılan görme alanı kaybıdır. Genellikle süpernazal bölgede izlenir ve başlangıç aşamasında tanı için önem taşır (75).

#### b. Nazal Basamak (Nasal Step)

Tipik olarak horizontal orta hatta, çoğunlukla üst kadranda basamak biçiminde görülür. Inferior nazal step daha nadir olmakla birlikte santral ya da periferel lokalizasyonda da oluşabilir.

### **c. Temporal Kama**

Nazal retina liflerinin hasarına bağı olarak, kör noktanın temporalinde sektör şeklinde skotom oluşur. Bu defekt, glokoma özğü olmasa da bazı olgularda erken bulgu olabilir.

### **d. Arkuat Defekt**

Küçük parasantral skotomların birleşmesiyle oluşan yay biçimindeki kayıplardır. Kör noktadan başlayıp fiksasyonun alt ve üstünden geçerek horizontal rafe boyunca uzanırlar. Glokomatöz arkuat skotomlar, karakteristik desen oluşturur (75).

### **e. Ring Skotom**

Üst ve alt arkuat defektlerin birleşmesiyle meydana gelen halka şeklindeki görme alanı kaybıdır. Genellikle ileri glokomda izlenir.

## **ii. İleri Evre Değişiklikler**

İleri glokomatöz hasarda, görme alanında yalnızca santral küçük bir adacık ve buna eşlik eden tipik temporal bir ada kalabilir. Bu evrede, özellikle **10-2 görme alanı testi** ile daha detaylı değerlendirme yapılması önerilir. Santral alanın incelenmesi, fonksiyonel kalıntının belirlenmesinde kritiktir (76-77).

### **2.7.3 Optik Koherens Tomografi**

Optik koherens tomografi (OKT), girişimsel olmayan, eş zamanlı ve yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleme sağlayan bir tanı yöntemidir. Glokomun erken tanı ve takibinde önemli bir yer tutar. İlk kez 1991 yılında Huang ve arkadaşları tarafından tanıtılan bu teknik, ultrason görüntülemenin optik bir analogudur ve retina ile optik sinir başı mikro yapılarının iki boyutlu kesitsel görüntülerini oluşturur (78).

#### **Time-Domain OKT (TD-OKT)**

İlk nesil olan Time-Domain OKT (TD-OKT), retinaya yönlendirilen yakın kızılötesi ışığın geri yansımalarını hareketli bir referans aynası yardımıyla değerlendirerek çalışır. Bu yöntemde, yansıyan ışığın konumu uçuş süresine göre belirlenir. Ancak TD-OKT, düşük tarama hızları ve yalnızca iki boyutlu görüntüleme kapasitesiyle sınırlı kalmıştır (79).

## **Spektral-Domain OKT (SD-OKT)**

2001 yılında geliştirilen Fourier-Domain OKT, diğer adıyla Spektral-Domain OKT (SD-OKT), sabit bir referans aynası ve frekans spektrumu üzerinden çalışarak daha yüksek çözünürlük ve daha kısa tarama süresi sağlamıştır. SD-OKT sayesinde glokomatöz hasarın tekrarlanabilir ve güvenilir biçimde ölçülmesi mümkün olmuştur (80). Bu teknoloji ile üç boyutlu görüntüleme desenleri, gelişmiş segmentasyon algoritmaları ve otomatik veri kaydı gibi özellikler de kullanıma girmiştir.

Glokomda SD-OKT'nin klinik faydası esas olarak RSLT parametrelerinin değerlendirilmesine dayanır. Özellikle OSB'ye yakın bölgelerde RGH aksonları bütüncül olarak görüntülenebilir. Ancak eşlik eden diğer retinopatik bulgular ve anatomik varyasyonlar bu ölçümleri etkileyebilir. SD-OKT teknolojisi bu nedenle maküla tabanlı incelemeleri de desteklemeye başlamıştır. Retinadaki gangliyon hücrelerinin yaklaşık %50'si maküla bölgesinde yoğunlaştığından, bu bölgede oluşan hücre kayıpları daha erken saptanabilmektedir.

## **Swept Source OKT (SS-OKT)**

Yeni nesil OKT teknolojisi olan Swept Source OKT (SS-OKT), spektral-domain teknolojinin sınırlamalarını aşmak için geliştirilmiştir. FD-OKT teknolojisinin bir türü olan SS-OKT, saniyede 200.000 A-tarama gibi çok daha yüksek hızlara ulaşabilmektedir. Lazer ışığı farklı frekanslarda hızlıca taranarak girişim deseni bir fotodedektör tarafından algılanır. Bu sayede SD-OKT'de gereksinim duyulan spektrometreye ihtiyaç kalmaz.

SS-OKT'nin avantajları arasında:

- Daha kısa tarama süreleri,
- Yüksek çözünürlüklü görüntüleme,
- Derin dokularda daha kaliteli sinyal elde edilmesi,
- Göz hareketlerine daha az duyarlılık ve
- Görüntü artefaktlarında belirgin azalma yer almaktadır.

Bu nitelikler sayesinde SS-OKT, glokomatöz hasarın hassas bir şekilde tespiti ve progresyonunun izlenmesinde ön plana çıkmıştır (81).

Glokomda optik koherens tomografi (OKT), hastalığın yapısal değişikliklerinin kantitatif ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesini sağlar. OKT, özellikle peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RSLTK), optik sinir başı (OSB) ve makula bölgesini değerlendirerek, retina gangliyon hücrelerinin (RGH) yapısal bütünlüğü hakkında detaylı bilgi sunar.

### **Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlık (RSLTK) Analizi**

RSLT değişiklikleri, glokomun erken döneminde ortaya çıkan yapısal hasarların başında gelmektedir. Quigley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, çoğu zaman RSLT'deki yapısal değişikliklerin optik sinir başı değişikliklerinden önce meydana geldiğini göstermiştir(82). Bununla birlikte, klinik muayenede RSLT'nin doğrudan değerlendirilmesinin zorluğu, uzun yıllar boyunca hekimleri karar verme sürecinde OSB odaklı yaklaşıma yönlendirmiştir.

Gelişen görüntüleme teknolojileri sayesinde, kırmızıdan yoksun fotoğraflama teknikleri ve tarayıcı lazer polarimetri (SLP) gibi yöntemler RSLT'yi değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, ancak zamanla bu teknikler yerini yüksek tekrarlanabilirlik ve doğruluk sunan OKT teknolojisine bırakmıştır (83).

### **OKT ile Peripapiller RSLT (ppRSLT) Analiz Stratejileri**

OKT ile yapılan ppRSLT analizinde iki temel strateji kullanılmaktadır:

#### *1. RSLT Küp Haritalama Yöntemi:*

Bu yöntemde, optik sinir başı merkezli bir alanda üç boyutlu RSLT haritası elde edilir. Bu inovatif yöntem, Carl Zeiss Meditec (Dublin, CA, ABD), Topcon Medical Systems (Oakland, NJ, ABD) ve Optovue Inc. (Fremont, CA, ABD) gibi firmalar tarafından geliştirilmiş spektral-domain OKT (SD-OKT) sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sayede RSLT değişiklikleri hacimsel olarak küp içinde ayrıntılı biçimde görselleştirilebilmektedir.

#### *2. Tarama Halkası (Scan Circle) Yöntemi:*

Daha sık tercih edilen bu yöntemde, OSB veya Bruch membran açıklığı (BMA) merkez alınarak 3,46 mm çaplı dairesel bir tarama halkasında B-mod tarama gerçekleştirilir. Farklı OKT cihazlarında bu halka "hesaplama halkası", "ölçüm halkası" veya "tarama halkası" olarak adlandırılmaktadır. Ölçülen kalınlık değerleri kullanılarak RSLT'nin durumu analiz edilir. Örneğin, Heidelberg Spectralis OKT cihazında bulunan Glaucoma Module Premium Edition (GMPE) yazılımı, BMA merkezli 3,46 mm'nin yanı sıra 4,1 mm ve 4,7 mm çaplı

halkalarda da ölçüm yapılmasına olanak tanımaktadır. Bu geniş çaplı halkalar, özel olgular için faydalı olabilmektedir.

### **Hesaplama Halkası Temelli Ölçümler ve TSNIT Grafiği**

Peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlığı (ppRSLT) değerlendirmesinde en yaygın kullanılan teknik, hesaplama halkası temelli ölçümlerdir. Bu yöntemde tarama halkası, Schuman ve arkadaşlarının önerisine dayanarak 3,4 mm çapa ayarlanmakta, daha sonra bu değer tüm üreticiler tarafından 3,46 mm olarak standardize edilmiştir (84). Cihaz yazılımları bu halkayı OSB'nin BMA sentroidine otomatik olarak hizalayarak glokom değerlendirmelerinde karşılaştırılabilirlik sağlamaktadır.

OKT sistemlerinin segmentasyon algoritmaları, tarama halkası boyunca RSLT kalınlığını ölçmekte ve sonuçları görsel grafiklerle raporlamaktadır. Ölçümler sağ göz için saat 9, sol göz için saat 3 hizasından başlatılarak, saat yönünde (sağ göz) ya da tersinde (sol göz) devam eder. Bu ölçümler, Temporal-Superior-Nasal-Inferior-Temporal (TSNIT) grafiğini oluşturur.

TSNIT grafiği, RSLT'nin farklı bölümlerdeki kalınlık dağılımını görselleştirerek glokomatöz hasarın saptanmasında önemli bir araçtır. Özellikle, temporal ve inferior bölgelerdeki asimetric incelmeler, glokomun erken dönem göstergeleri arasında sayılmaktadır

### **Makula Gangliyon Hücre Analizi ve Glokomda Klinik Önemi**

Retina gangliyon hücreleri, görsel iletimin temel yapı taşlarından biridir ve retina katmanları içinde stratejik bir konumda yer almaktadır. Tüm retinal gangliyon hücrelerinin yaklaşık %50'si, anatomik olarak merkezi görme alanını temsil eden makula bölgesinde yer almaktadır. Bu hücreler, makulanın toplam retina kalınlığının yaklaşık %30-35'ini oluşturmaktadır (85). Glokomatöz süreçte, gangliyon hücrelerinin apoptotik kaybı ve buna bağlı makular incelmeye gözlenmektedir. Bu durum, özellikle hastalığın erken dönemlerinde yapısal değişikliklerin tespiti açısından önem taşımaktadır.

#### *Makula Analizinin RSLT ve OSB Analizlerine Üstünlüğü*

Son yıllarda yapılan çalışmalar, makula analizinin hem glokomun erken tanısında hem de progresyonun izlenmesinde önemli avantajlar sunduğunu ortaya koymuştur (86-87). Özellikle:

- Erken evre glokom olgularında, RSLT ve OSB analizlerinden daha önce patolojik değişim saptanabilmektedir (87-88).

- İleri evre glokomda, makula analizinde kullanılan bazı parametreler (örneğin GCIPL) daha geç taban etkisine ulaşmaktadır. Bu durum, progresyon analizinde GCIPL ölçümlerini daha avantajlı kılmaktadır.
- OKT, makula bölgesindeki gangliyon hücrelerinin (RGH) analizinde iki temel yaklaşım ile ölçüm yapmaktadır:
  - GHK (Gangliyon Hücre Kompleksi) Kalınlığı:

GHK üç katmanın birleşiminden oluşur:

- Retina sinir lifi tabakası (RSLT)
  - Gangliyon hücre tabakası (GHT)
  - İç pleksiform tabaka (IPL)
- Bu parametre, gangliyon hücrelerinin aksonları, hücre gövdeleri ve dendritik bağlantılarını kapsamaktadır.
- GHIPL (GHT + IPL) Kalınlığı:
- Bazı üreticiler, gangliyon hücre tabakası ile iç pleksiform tabakanın toplam kalınlığını GHIPL olarak adlandırmakta ve gangliyon hücrelerine daha odaklı analiz elde etmeyi amaçlamaktadır.

#### *Segmentasyon Zorlukları ve Üretici Stratejileri*

Makula analizinde en büyük teknik zorluklardan biri, OKT görüntülerinde gangliyon hücre tabakasının (GHT) diğer tabakalardan ayrımının güç olmasıdır. Özellikle GHT ile IPL arasında net sınırların olmaması, otomatik segmentasyon algoritmalarını zorlamaktadır. Bu nedenle farklı OKT üreticileri, makula bölgesi için farklı segmentasyon stratejileri geliştirmiştir:

- Carl Zeiss (Cirrus HD-OCT): GHIPL ölçümüne odaklanır.
- Heidelberg Spectralis: Manuel segmentasyon ile makula katmanlarını ayırt etmeye imkân tanır.
- Topcon ve Optovue: GHK ölçümünü esas alan farklı algoritmalar kullanır.
- Bu yöntemler sayesinde, makula bölgesinde gangliyon hücre kaybı daha hassas biçimde saptanabilmekte ve klinik karar süreçlerine katkı sağlanmaktadır (85,89).

## **Arka Kutup Asimetri Analizi (Posterior Pole Asymmetry Analysis - PPAA)**

Arka kutup asimetri analizi, glokomun erken yapısal bulgularının saptanmasında kullanılan gelişmiş bir görüntüleme yöntemidir. Bu analizde, retina kalınlığı ölçümleri Spectralis SD-OCT cihazı ile makula bölgesinde yüksek çözünürlükte gerçekleştirilir. Analiz, özellikle gangliyon hücresi kayıplarının gözler arası ya da göz içi simetri bozuklukları şeklinde kendini göstermesi nedeniyle büyük tanısal değer taşımaktadır.

### *1. Tarama Protokolü ve Grid Yapısı*

Makula bölgesinde retina kalınlığı ölçümü için kullanılan protokol, cihaz tarafından özelleştirilerek 20°'lik santral retina alanında 61 B-scan çizgisi (30° × 25° hacim taraması) ile gerçekleştirilir. Bu yoğun tarama, santral retina bölgesinin detaylı yapısal analizine olanak sağlar.

- Kalınlık ölçümleri, retina yüzeyini 8×8'lik bir grid (ızgara) yapısında renk kodlu kalınlık haritası olarak sunar.
- Grid sistemi, foveayı merkez alan ve fovea-optik disk eksenine göre simetrik şekilde yerleştirilmiş olup, her bir kare alan 3° × 3° boyutundadır.
- Her kare alanın ortalama retina kalınlığı hesaplanarak, ızgara boyunca detaylı bir yapısal profil elde edilir.

### *2. Görsel İnceleme için Renk Kodlaması ve Skala Hassasiyeti*

Renk kodlaması, retina kalınlığı farklarını görsel olarak ayırt edilebilir kılmak amacıyla 10–15 mikrometre (µm) aralığında farklılıkları gösterecek şekilde optimize edilmiştir. Bu sayede, küçük doku kayıpları veya incelmeler bile kolaylıkla fark edilebilir hale gelmektedir. İncelemelerde:

- Kırmızı/sarı tonlar kalınlığın arttığını,
- Mavi tonlar ise incelmış alanları temsil etmektedir.
- Bu özellik, glokomatöz değişikliklerin erken tanısında görsel incelemeyi objektif bulgularla desteklemektedir.

### *3. Gözler Arası ve Hemisferler Arası Asimetri Analizi*

Asimetri değerlendirmesi, hem gözler arası hem de aynı göz içinde hemisferler arası (üst-alt yarım) karşılaştırmaları içermektedir:



- Sağ-sol göz karşılaştırması:  
Her göz için fovea-disk eksenine göre hizalanmış ızgara kullanılır. Sağ gözdeki her bir  $3^{\circ} \times 3^{\circ}$  lük hücrenin ortalama kalınlığı, sol gözdeki karşılık gelen simetrik alanla karşılaştırılır.
- Hemisfer asimetrisi:  
Alt hemisferdeki her bir kare alanın kalınlığı, üst hemisferdeki karşılık gelen alan ile karşılaştırılarak değerlendirilir.
- Her iki analiz türü için sonuçlar, asimetrik kalınlık farklarını gösteren bir harita ile sunulmaktadır.

#### *4. Asimetri Haritası*

Oluşturulan asimetri haritası, retina kalınlığı farklarını 0–30  $\mu\text{m}$  aralığında gri tonlama ile göstermektedir. Bu harita, asimetrik dağılımların lokalizasyonunu ve şiddetini ortaya koyarak, özellikle simetrik olmayan gangliyon hücre kayıplarının tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır (90).

Bu yöntem sayesinde, glokomun klasik yapısal parametrelerle (örneğin RSLTK, GCIPL) henüz tespit edilemediği erken dönemlerinde bile, fonksiyonel olmayan asimetrik hücre kayıpları gözlemlenebilmektedir. Özellikle tek taraflı glokom ya da asimetrik ilerleyici glokom olgularında tanısal değeri oldukça yüksektir.

#### **Optik Sinir Başı (OSB) Analizi**

OSB, glokom tanı ve takibinde değerlendirilen en temel yapısal parametrelerden biridir. OKT cihazları, OSB'nin morfolojik yapısını yüksek çözünürlükle görüntüleyerek kantitatif analiz yapılmasına olanak tanımaktadır. Ancak farklı OKT sistemlerinin kullandığı tarama algoritmaları ve ölçtükları parametrelerde farklılıklar bulunabilmektedir. Bu değişkenlikler, cihazın teknik altyapısına ve yazılım algoritmalarına bağlı olarak ortaya çıkar.

#### ***Temel Parametreler***

OSB analizi kapsamında en sık değerlendirilen parametreler şunlardır:

- **Cup/Disk (C/D) Oranı:**  
Optik disk içinde yer alan çukurluğun (cup) disk çapına oranıdır. Glokomda bu oran artma eğilimindedir.

- **Nöroretinal Rim Alanı:**

Disk kenarındaki sağlam sinir lifi tabakasının yüzey alanını ifade eder. Glokom ilerledikçe bu alan daralır.

- **Nöroretinal Rim Hacmi (Volümü):**

Rim bölgesinin üç boyutlu hacmini tanımlar. Volümdeki azalma, aksonal kayıpların göstergesi olabilir.

Bu parametreler, hem glokomatöz hasarın saptanmasında hem de olası nonglokomatöz optik nöropatilerin ayırıcı tanısında kritik rol oynar.

### ***Bruch Membran Açıklığı Referansı***

Günümüzde OKT cihazları, OSB sınırlarını belirlemek için Bruch Membran Açıklığı (BMA) adı verilen anatomik referans noktasını kullanmaktadır. Bruch membranının optik disk ile birleşim yerlerinin tespiti, cihaz yazılımı ile otomatik olarak yapılmakta ve:

- Yüksek tekrarlanabilirlik,
- Gelişmiş segmentasyon doğruluğu,
- Cihazlar arası standardizasyon avantajı gibi avantajlar sunmaktadır (91-92).

### ***OSB Parametrelerinin Klinik Değeri***

OSB parametrelerinin glokom tanısındaki yeri halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda OSB ölçümlerinin erken glokomun saptanmasında etkili olduğu bildirilmiştir (93), ancak birçok araştırma, peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve maküler ganglion hücre parametrelerinin daha hassas ve güvenilir olduğunu göstermektedir (94-96).

Bununla birlikte, OSB parametrelerinin farklı optik nöropatilerin ayırıcı tanısında önemi büyüktür. Örneğin, bir OKT raporunda RSLT ve GCIPL'de belirgin kayıplar varken c/d oranı ve rim hacmi normal sınırlarda ise, bu durum glokomatöz değil, başka bir optik nöropatinin göstergesi olabilir.

### ***Kombine Değerlendirmenin Önemi***

Glokomatöz hasarın saptanmasında RSLT, OSB ve maküler analiz birlikte değerlendirilmelidir. Her bir parametre, hastalığın farklı bir evresinde veya farklı bireysel anatomik yapılarda daha önce etkilenebilir. Bu nedenle:

- Tek bir ölçüme dayalı karar vermek yerine,
- Tüm yapısal parametrelerin kombine şekilde yorumlanması,

- Erken glokom tanısını kolaylaştırmakta ve gereksiz tanı gecikmelerini önlemektedir (97).

#### **2.7.4 Glokomda Optik Koherens Tomografi Anjiyografinin (OKT-A) Yeri**

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKT-A), retina ve koroid damar yapılarının kontrast madde gerektirmeksizin, noninvaziv olarak görüntülenmesini sağlayan modern bir tanı yöntemidir. Bu teknoloji, ardışık olarak elde edilen OCT B-scan görüntülerindeki yansımaların zaman içindeki değişimini analiz ederek eritrosit hareketlerini mikrovasküler ağlar içerisinde haritalar. Böylece damar yapıları, hareketli yapılar ile sabit doku bileşenleri arasındaki sinyal farklarına dayalı olarak ortaya konur (98-99).

İlk kez 2006 yılında Makita ve ark. tarafından tanıtılan bu yöntem, günümüzde klinik pratikte yaygın biçimde kullanılmaktadır (100). Piyasada yer alan başlıca üç OKT-A sistemi şunlardır:

- AngioVue (OptoVue, Fremont, CA, ABD)
- AngioPlex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD)
- Triton Swept Source OCT (Topcon, Japonya)
- Bu cihazlar, farklı görüntüleme algoritmalarıyla çalışmaktadır. Yaygın kullanılan algoritmalar arasında:
- Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA)
- Full Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (FS-ADA)
- OCT Angiography Ratio Analysis (OCTARA)
- Optical Microangiography (OMAG)

bulunmaktadır (101-103). Özellikle AngioVue cihazında kullanılan SSADA algoritması, 2012 yılında Jia ve ark. tarafından geliştirilmiştir (104).

##### **2.7.4.1 Makula Bölgesi OKT-A İncelemesi**

Glokomlu hastalarda makula ve peripapiller vasküler dansitelerin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (105-106). OKT-A ile makula bölgesinde 3x3 mm veya 6x6 mm'lik alanlarda görüntüleme yapılır. Rao ve ark., 6x6 mm taramanın glokomatöz değişiklikleri saptamada daha etkili olduğunu bildirmiştir (107).

Makula görüntüleme otomatik segmentasyon algoritmaları ile katmanlara ayrılarak değerlendirilir. Segmentasyon için referans alınan yapılar:

- İnternal limitan membran (ILM)
- İç pleksiform tabaka (IPL)
- Dış pleksiform tabaka (OPL)
- Bruch membranı (BM)

şeklindedir. AngioVue cihazı; yüzeysel retinal kapiller pleksus, derin retinal kapiller pleksus, dış retina ve koroid kapillerleri tabakalarını analiz edebilmektedir. Glokomatöz gözlerde, özellikle yüzeysel kapiller pleksusta vaskülarizasyon azalmasının daha belirgin olduğu saptanmıştır (108).

#### **2.7.4.2 Optik Disk Bölgesi OKT-A İncelemesi**

Optik disk taramaları 4,5x4,5 mm veya 6x6 mm'lik alanlarda gerçekleştirilir. Glokomun değerlendirilmesinde özellikle iki katman önem arz eder:

- Radyal Peripapiller Kapiller (RPK) Katman: ILM ile retina sinir lifi tabakasının (RSLT) posterior sınırı arasında yer alır. Ganglion hücre aksonlarının yoğun olduğu bu tabaka, glokom hasarına en duyarlı yapılardan biridir.
- Koroidal Katman: Derin retinal damarlarla birlikte koroid vaskülarizasyonunu içerir.

Araştırmalar, glokomatöz hastalarda RPC katmanındaki vasküler dansitenin, koroidal ve derin retinal damar yapılarından daha erken ve daha belirgin şekilde azaldığını göstermektedir (109-110).

Glokomun tanısında ve ilerlemesinin izlenmesinde yapısal ve fonksiyonel parametrelerin yanında mikrovasküler değişimler de değerli biyobelirteçler olarak kabul edilmektedir. OKT-A, özellikle erken glokom tanısında vasküler değişikliklerin ortaya konulmasında potansiyel taşımaktadır.

## **2.8 STEROİD GLOKOMU VE ENDOJEN KORTİZOLİZM ARASINDAKİ**

### **KLİNİK İLİŞKİ**

Steroid glokomu, glokomun sekonder açık açılı tiplerinden biri olup, glukokortikoidlerin göz içi basıncını artırması sonucu ortaya çıkan ve yapısal hasarla görme alanı kaybına yol açan bir patolojidir. Bu durum hem eksojen steroid kullanımında hem de endojen kortizol üretiminin artış gösterdiği hastalıklarda (Cushing sendromu vb.) gelişebilir. Steroidlerin göz içi basıncı üzerindeki etkisi ilk kez Armaly ve Becker tarafından ayrıntılı

olarak tanımlanmıştır (111-112). Bu durum, oftalmoloji ve endokrinoloji arasındaki çok disiplinli etkileşimin önemini ortaya koymuştur.

Steroidlerin GİB üzerindeki etkisi başlıca trabeküler meshwork (TM) doku üzerinden gerçekleşir. Deksametazon gibi steroidler:

- Ekstraselüler matriks proteinlerinin ve glikozaminoglikanların birikimini artırarak aköz hümör drenajını azaltır,
- Aktin sitoskeletonunda değişikliğe yol açarak TM'nin esnekliğini azaltır,
- Matrik metalloproteinaz (MMP) aktivitesini baskılayarak doku remodelingini inhibe eder,
- MYOC (myocilin) geninin ekspresyonunu artırarak protein agregasyonuna neden olur (113), Bu mekanizmalar, hem sistemik steroid alımında hem de endojen kortizol artışında benzer şekilde işler.

**Endojen Hiperkortizolizm (Cushing Sendromu):** Cushing sendromu, organizmada kronik glukokortikoid fazlalığı ile karakterize, çok sistemli bir endokrin hastalıktır. Etiyolojik olarak hipofiz kaynaklı adrenokortikotropik hormon (ACTH) aşırı üretimine bağlı Cushing hastalığı, adrenal korteks kaynaklı adrenokortikal adenom/karsinom, veya ektopik ACTH üretimine bağlı paraneoplastik sendromlar Cushing sendromunun başlıca nedenlerindedir (114).

Klinik tablo; santral obezite, fasiyal dolgunluk (moon face), ciltte incelme, mor strialar, glukoz intoleransı ve hipertansiyon ile karakterizedir. Ancak gözle ilgili etkileri nadiren ön planda fark edilse de, endojen hiperkortizolizm glokom gelişimi için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Kortizolün intraoküler yapılar üzerindeki etkileri, özellikle trabeküler meshwork hücrelerinin biyomekanik özelliklerini değiştirmesi yoluyla gerçekleşir (115).

Çeşitli klinik çalışmalarda, endojen kortizol yüksekliği ile intraoküler basınç artışı arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Mani ve ark. endojen Cushing sendromu tanısı almış 40 hastayı değerlendirdikleri çalışmada, %40 oranında GİB yüksekliği, %12.5 oranında ise glokomatöz optik nöropati bulguları tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada glokom riski, serum kortizol düzeylerinin süresi ve şiddetiyle doğrudan ilişkili bulunmuştur (116).

Endojen hiperkortizolizmin glokom patofizyolojisine katkısı; steroid glokomu mekanizmasına benzer şekilde, trabeküler meshwork'te ekstraselüler matriks birikimi, hücresel sertleşme ve aköz hümör drenajında direnç artışı ile açıklanabilir. Ayrıca, endojen

hiperkortizolizmde anti-apoptotik yolların aktivasyonu ve başışıklık modülasyonu nedeniyle glokomatöz hasarın sessiz ve ilerleyici seyretmesi mümkün olabilir.

Glokomatöz değişikliklerin en erken yakalanabildiği birey gruplarından biri olan Cushing hastalarında, rutin oftalmolojik muayene ve ileri düzey görüntüleme teknikleri (OKT, OKT-A) ile yıllık izlem erken tanı, takip ve tedaviye fayda sağlamaktadır. Steroid glokomu, hem eksojen hem de endojen steroid fazlalığının bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Endojen hiperkortizolizimli hastalarda glokomatöz hasarın erken tespiti, ciddi görme kayıplarının önlenmesi açısından kritik önem taşır. Bu hastalarda multidisipliner yaklaşımla oftalmolojik takibin entegre edilmesi, glokom tanı ve tedavisini daha etkin hale getirecektir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda takip edilen, Göz Hastalıkları Polikliniği'ne göz muayenesi için başvuran 36 hasta çalışmamıza dahil edilerek ayrıntılı oftalmolojik muayenesi, Görme Alanı (HFA), OKT ve OKT-A görüntülerinin verileri incelendi. Göz Hastalıkları Polikliniğine rutin muayene için başvuran ve belirtilen dahil edilme kriterlerini taşıyan 40 hasta da kontrol grubu olarak kaydedildi. Çalışma Helsinki Bildirisi'ne uygun olarak yapılmış olup, Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.04.25 tarihli 2025/5733 nolu karar ile çalışmanın yürütülmesine ilişkin gereken izinler alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş olup, çalışmayı kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Hastaların cinsiyet, yaş, sistemik hastalık, geçirdiği cerrahiler, kullandığı ilaçlar ve muayene bulguları dosyalarına yazıldı. Hastaların klinikte oftalmolojik muayene kapsamında yapılan; snellen harf eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), Goldman applanasyon tonometri ile göz içi basıncı, biyomikroskopik ve fundoskopik muayenesi, görme alanı, OKT ve OKTA ölçümleri incelendi.

#### 3.1 DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

##### 3.1.1 Dahil edilme kriterleri

1. 20-65 yaş aralığında olmak
2. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tanı alıp, takip ve tedavi edilen aktif ve/veya remisyonda endojen hiperkortizolizm (Cushing Hastalığı, Cushing Sendromu ve Ektopik Cushing) olması
3. Sferik ekivalan değerinin + 4 D veya - 4'den D büyük olmaması
4. Oküler hastalık bulunmaması
5. Sağlıklı kontrol grubu için herhangi bir sistemik veya oküler hastalığın olmaması

### 3.1.2 Dışlama kriterleri

1. Gebelik
2. Oküler hastalık öyküsü (optik nöropati, glokom, optik disk anomalisi, vitreoretinal ara yüzey hastalığı, retinanın damarsal veya dejeneratif hastalığı, ambliyopi, şaşılık, üveit)
3. Penetran veya künt oküler travma öyküsü
4. OKT VE OKT-A görüntülemesini etkileyecek ön veya arka segment opasitesinin olması
5. Herhangi oküler cerrahi geçirme öyküsü
6. Cushing hastalığı harici sistemik hastalık öyküsü bulunması
7. Sigara ve alkol kullanma öyküsü bulunması

### 3.1.3 Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara otorefraktometre (Topcon, KR800A) cihazıyla kırma kusurunun ölçümü yapılarak, Snellen eşeli ile EİDGK belirlendi. Rutin biyomikroskopik ön segment muayenesi sonrası midriyazis sağlanarak 78 D asferik lens (Wolk) kullanılarak göz dibi muayeneleri yapıldı.

Pentacam (Oculus, Wetzlar, Almanya) cihazı kullanarak santral kornea kalınlığı kaydedildi. Göz içi basınç aynı hekim tarafından Goldmann Applanasyon tonometri (GAT) ile ölçüldü. Görme alanı testi Humphrey Field Analyzer (Carl Zeiss Humphrey, 750i) ile santral 30-2 eşik testinin SITA-Fast test stratejisi ile yapıldı ve sadece güvenilirlik indeksleri normal olan (fiksasyon kaybı %20 den az, yalancı pozitif ve yalancı negatif oranları %15 den az olan) GA testleri değerlendirmeye alındı. Ortalama deviasyon (MD), patern standart deviasyon (PSD) ile GA defektleri değerlendirildi. Belirtilen kriterlere uygun görme alanı çıktıları üzerinden görme alanının global indeksleri olan MD ve PSD parametreleri kaydedildi.

OKT değerlendirmesi sonucunda SD-OKT cihazının (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) ile yapıldı. Çekimler cihazın hızlı maküla kalınlığı ölçüm modunda, aynı kesitten tekrarlayan görüntü alma sayısı (ART değeri) 9 olan fovea merkezli 20°X20° alanda 240 mikron aralıklı 25 kesit alınarak yapıldı.

Gangliyon hücre kompleks analizi, Heidelberg Spectralis cihazı kullanılarak manuel segmentasyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Tüm retina katmanlarının segmentasyonu tamamlandıktan sonra, 1 mm, 3 mm ve 6 mm çaplı halkalarda retina sinir lifi tabakası



(RNFL), gangliyon hücre tabakası (GHT) ve iç pleksiform tabaka (IPL) ayrı ayrı ölçülmüş ve bu tabakaların toplamı ile GHK kalınlığı hesaplanmıştır.

Heidelberg SD-OKT cihazı ile tüm hastaların makula ve peripapiller sinir lifi kalınlığı, AKAA görüntüleri; Peripapiller RSLT analizi OKT cihazının dairesel bir tarama yaparak bunu 2 boyutlu düzlemde göstermesi şeklinde yapılır. 3,4 mm çaplı dairesel tarama ile yapılan taramalar en güvenilir sonucu verdiği için günümüzde bu teknik kullanılmaktadır. Toplamda 3 adet tarama yaptıktan sonra bu 3 taramanın ortalaması alınır. Tüm kadranların (superior, inferior, temporal ve nazal) kalınlıkları ayrı ayrı kaydedildi. Total Maküler kalınlık ölçümleri ,superior ve inferior yarı asimetri ölçümleri arka kutup asimetri tarama protokolü kullanılarak elde edildi. Bu tarama protokolü her tarama için 120 um aralıklı 61 B scan tarama ile sağlanır. Olgulardan gözlerini cihazın kamerasındaki iç mavi sabitleme hedefine sabitlemeleri istendi. Kamera görüntüsü, 6x6 mm'lik bir alanda eşit aydınlatma ile fovea üzerinde hedeflenmiştir. Gereken olgularda ızgara merkezini manuel olarak hizalayarak, ızgara merkez çizgisini fovea-optik disk eksenine getirmek için yeniden ayar yapıldı.

OKTA ölçümleri 4.5x4.5 mm optik disk HD anjiyo ve 6x6 mm HD anjiyo retina ölçeğinde uygulandı. Topografik bölgeler cihazdaki yazılım (Optovue, Versiyon 2018.1.0.37) tarafından otomatik olarak belirlenerek görüntü verileri oluşturuldu. OKTA görüntüleme ticari bir OKTA sistemi (AngioVue, RTVue XR, Optovue, Inc. Fremont, CA, USA) ile yapıldı. Retinanın yüzeysel ve derin tabaka segmentasyonu cihazın kendi yazılımı ile otomatik olarak yapıldı. YKP ve DKP, ETDRS ızgara modeline uyan makula alanlarına karşılık gelen fovea, parafovea, perifovea ve tüm alan damar dansite (%) ölçümleri yapıldı. ETDRS'ye göre belirlenmiş olan 1 mm çapındaki merkezi alan fovea, çevresinde 3 mm çapındaki halka parafoveal alanları, dış 3-6 mm çapındaki halka perifoveal alan olarak alındı.

FAZ alanı (mm<sup>2</sup>) ölçümleri ile 1 mm yarıçaplı alandaki koryokapillaris akım alanı (mm<sup>2</sup>) ölçümleri cihaz tarafından otomatik olarak yapıldı.

Optik sinir başındaki damar dansitesi AnjioVue OKT cihazı ile otomatik olarak 750 µm genişliğindeki eliptik peripapiller bölge için hesaplandı. Peripapiller alan; total, iç disk, peripapiller, üst yarı alan, alt yarı alan, temporal, superior, inferior, nasal alanlarındaki optik sinir başı damar dansitesi ölçüm verileri kaydedildi. Optik sinir başı için; disk alanı (DA), rim alanı (RA), cup volüme (CV), c/d alanı, vertikal c/d, horizontal c/d ölçümleri kaydedildi.

### 3.1.4 İstatistiksel analiz

Analizler için SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin Shapiro Wilk testi kullanılarak normal dağılıma uygunluk analizi yapılmış, parametrik veya non-parametrik testlerden hangisinin kullanılacağına karar verilmiştir. İkili gruplar arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım varsayımı sağlandığı durumlarda bağımsız örneklemeler (student's) t testi, normal dağılım olmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar için % 95'lik güven aralığında;  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan Cushing hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 2’de sunuldu. Cushing hasta grubunun %83’ü(n=30), kontrol grubunun %72.5’i (n=29) kadındı. Kadın cinsiyet oranı hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak benzer saptandı (p=0.392). Yaş ortalaması hastalarda 45.50± 12.25 yıl, kontrol grubunda 47.50±9.25 yıl olarak tespit edildi. Yaşın gruplar arasında dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu (p=0.634).

**Tablo 2.** Demografik Özellikler

	Cushing Grubu (n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
Yaş (yıl) (Median [IQR])	45.50 [12.25]	47.50 [9.25]	0,634*
CİNSİYET			
KADIN (n, %)	30 (%83)	29(%72.5)	0,392**
ERKEK (n, %)	6(%17)	11(%27.5)	

\*Bağımsız örneklem t-testi

\*\*Pearson ki-kare testi

Çalışmaya dahil edilen Cushing hastaları ve kontrol grubunda GK, GİB, SKK, ALX, GA-MD, GA-PSD , GA-VFİ ölçümleri tablo 3 de klinik ölçümler olarak sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasından yapılan karşılaştırmada GİB değeri ortalaması hasta grubunda 19.39 ± 4.36, sağlıklı kontrol grubunda 14.28 ± 2.23 olarak bulunmuş olup hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi(**p<0,001**). Hasta ve kontrol grubu arasından yapılan karşılaştırmada GK (p=0,304), SKK(p=0,525), ALX(p=0,613), GA-MD(p=0,457), GA-PSD(p=0,169), GA-VFİ(p=0,441) ortalamasının iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı tespit edildi.

**Tablo 3:** Klinik özellikler

	Cushing Grubu (n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
GK (Median [IQR])	1.00 [0.00]	1.00 [0.00]	0,304**
GİB (Ortalama±SS)	19.39 ± 4.36	14.28 ± 2.23	<0,001*
ALX (Ortalama±SS)	23.12 ± 0.83	23.22 ± 0.81	0,613*
SKK (Median [IQR])	551.50 [33.50]	538.00 [36.25]	0,525**
GA-MD (Median [IQR])	-1.35 [2.71]	-1.52 [2.32]	0,457**
GA-PSD (Median [IQR])	2.13 [0.97]	1.82 [0.47]	0,169**
GA-VFİ (Median [IQR])	0.99 [0.02]	0.99 [0.01]	0,441**

**GK:** Görme Keskinliği, **GİB:** Göz İçi Basıncı, **ALX:** Aksiyel uzunluk, **SKK:** Santral Korneal Kalınlık, **GA:** Görme Alanı, **MD:** Ortalama Sapma, **PSD:** Patern Standart Sapma, **VFİ:** Görme Alanı İndeksi

\*Bağımsız örneklem t testi

\*\* Mann Whitney u testi

Cushing hastalarına ve kontrol grubuna ait gözlerde RSLT ölçümü sonuçlarının dağılımı Tablo 4 'de karşılaştırıldı. Hastaların RSLT kalınlıklarının genel ortalamaları santralde  $106.93 \pm 9.11$ , nazal superiorda  $113 \pm 23$ , nazal inferiorda  $123.41 \pm 24.28$ , temporal inferiorda  $152.00 \pm 20.59$ , temporal superiorda  $142.17 \pm 21.35$ , temporalde  $75.27 \pm 9.47$ , nazalde  $85.93 \pm 11.62$  olarak ölçüldü.

Kontrol grubunun RSLT kalınlıklarının genel ortalamaları santralde  $105.42 \pm 8.61$ , nazal superiorda  $113 \pm 28.75$ , nazal inferiorda  $122.08 \pm 17.21$ , temporal inferiorda  $148.10 \pm 20.28$ , temporal superiorda  $144.57 \pm 17.92$ , temporalde  $75.38 \pm 9.90$ , nazalde  $81.17 \pm 15.31$  olarak ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunun RSLT ölçümü sonuçlarının dağılımında istatistiki olarak anlamlı fark belirlenmedi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4:** Hasta ve kontrol grubunda RSLT ölçüm sonuçlarının dağılımı

RSLT( $\mu\text{m}$ )	Cushing Grubu(n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
RSLT-S(Ortalama $\pm$ SS)	106.93 $\pm$ 9.11	105.42 $\pm$ 8.61	0,447*
RSLT-T(Ortalama $\pm$ SS)	75.27 $\pm$ 9.47	75.38 $\pm$ 9.90	0,960*
RSLT-TS(Ortalama $\pm$ SS)	142.17 $\pm$ 21.35	144.57 $\pm$ 17.92	0,584*
RSLT-NS(Median [IQR])	113.00 [23.00]	113.00 [28.75]	0,603**
RSLT-N(Ortalama $\pm$ SS)	85.93 $\pm$ 11.62	81.17 $\pm$ 15.31	0,120*
RSLT-Nİ(Ortalama $\pm$ SS)	123.41 $\pm$ 24.28	122.08 $\pm$ 17.21	0,774*
RSLT-Tİ(Ortalama $\pm$ SS)	152.00 $\pm$ 20.59	148.10 $\pm$ 20.28	0,393*

**RSLT:** Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı, **S:**Santral, **T:**Temporal, **TS:**Temporal Superior **Tİ:**Temporal İnfierior, **N:**Nazal, **NS:**Nazal Superior, **Nİ:** Nazal İnfierior

\*Bağımsız örneklem t-testi

\*\*Mann Whitney u testi

Cushing hastalarına ve kontrol grubuna ait gözlerde SMK ve GHK ölçümü sonuçlarının dağılımı Tablo 5 'de karşılaştırıldı. Hasta grubunda SMK ortalaması  $261.71 \pm 22.57$ , kontrol grubunda  $272.07 \pm 20.82$  olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında SMK ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi(**p<0,05**). GHK-I-S ortalamasının hasta grubunda  $120 \pm 15$ , kontrol grubunda  $127 \pm 10.25$  olduğu ve hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunduğu tespit edildi(**p<0,05**).

GHK-G, GHK-I-T, GHK-I-N, GHK-I-İ, GHK-O-T, GHK-O-S, GHK-O-N, GHK-O-İ sonuçlarının dağılımında istatistiki olarak anlamlı fark belirlenmedi (**p>0.05**).

**Tablo 5:** Olguların makula ve ganglion hücre kompleksi kalınlık değerleri

( $\mu\text{m}$ )	Cushing Grubu(n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
SMK( Ortalama $\pm$ SS)	261.71 $\pm$ 22.57	272.07 $\pm$ 20.82	<b>0,043*</b>
GHK-G(Median [IQR])	44.00 [16.00]	46.50 [10.25]	0,225**
GHK-I-T( Ortalama $\pm$ SS)	104.51 $\pm$ 9.49	107.40 $\pm$ 8.13	0,165*
GHK-I-S(Median [IQR])	120.00 [15.00]	127.00 [10.25]	<b>0,011**</b>
GHK-I-N( Ortalama $\pm$ SS)	114.97 $\pm$ 10.70	118.60 $\pm$ 9.32	0,124*
GHK-I-İ(Ortalama $\pm$ SS)	116.86 $\pm$ 11.85	119.88 $\pm$ 8.86	0,221*
GHK-O-T(Median [IQR])	91.00 [10.00]	92.50 [11.75]	0,095**
GHK-O-S(Median [IQR])	104.00 [12.00]	102.50 [15.25]	0,852**
GHK-O-N( Ortalama $\pm$ SS)	119.83 $\pm$ 8.90	121.83 $\pm$ 10.64	0,379*
GHK-O-İ( Ortalama $\pm$ SS)	106.69 $\pm$ 9.93	108.97 $\pm$ 10.67	0,339*

**SMK:**Santral Makula Kalınlığı, **GHK:** Gangliyon Hücre Kompleksi Kalınlığı,**G:** Global , **S:**Superior, **İ:** Inferior, **N:**Nazal, **T:**Temporal, **I:**Inner(iç), **O:**Outer(dış)

\*Bağımsız örneklem t-testi

\*\*Mann Whitney u testi

Cushing hastaları ve kontrol grubuna ait arka kutup asimetri analizi (AKAA) dağılımı tablo 6'da sunulmuştur. Cushing ve kontrol grubu arasında AKAA dağılımında ;total, supeior ve inferior yarıda anlamlı fark tespit edilmemiştir (p değerleri sırasıyla p=0,128, p=0,110, p=0,174).

**Tablo 6:** Arka Kutup Asimetri Analizi Dağılımı

	Cushing Grubu(n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
TOTAL( Ortalama $\pm$ SS)	294.95 $\pm$ 14.28	299.93 $\pm$ 14.50	0,128*
SUPERİOR( Ortalama $\pm$ SS)	293.79 $\pm$ 14.34	299.15 $\pm$ 15.11	0,110*
İNFERİOR( Ortalama $\pm$ SS)	296.13 $\pm$ 15.93	300.80 $\pm$ 14.33	0,174*

\*Bağımsız örneklem t-testi

Tablo 7 de cushing hastaları ve kontrol grubuna ait optik sinir başı parametrelerinin dağılımı sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında c/d alan oranı, c/d vertikal oranı, c/d horizontal oranı, rim alanı, disk alanı ve cup volüme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.( p değerleri sırasıyla p=0,814, p=0,897, p=0,869,p=0,569, p=0,617, p=0,878).

**Tablo 7:** Optik Sinir Başı Parametrelerinin Olgular Arasında Dağılımı

	Cushing Grubu(n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
C/D alan oranı(Median [IQR])	0.11 [0.17]	0.11 [0.22]	0,814**
C/D vertikal oranı(Median [IQR])	0.35 [0.45]	0.32 [0.51]	0,897**
C/D horizontal oranı(Median [IQR])	0.30 [0.39]	0.25 [0.45]	0,869**
Rim alanı(Ortalama ±SS)	1.91 ± 0.47	1.85 ± 0.42	0,569*
Disk alanı(Ortalama ±SS)	2.14 ± 0.51	2.09 ± 0.37	0,617*
Cup volume(Median [IQR])	0.02 [0.05]	0.02 [0.07]	0,878**

C/D:cup/disk

\*Bağımsız örneklem t-testi

\*\* Mann Whitney u testi

Hasta ve kontrol grubunda RPKP VD ölçüm sonuçlarının dağılımı Tablo 8’de sunuldu. Nazal VD değerleri hasta grubunda 52±3, kontrol grubunda 51±5 olarak bulunmuş olup hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır(**p<0.05**).

Tüm alan peripapiller, superior hemisfer, inferior hemisfer, superior, temporal ve inferior VD ölçüm sonuçlarının dağılımında istatistiki fark bulunmadı (p>0.05).

**Tablo 8:** Hasta ve kontrol grubunda RPKP VD ölçüm sonuçlarının dağılımı

RPKP VD (%)	Cushing Grubu(n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
Tüm alan(Median [IQR])	51.10 [1.77]	50.50 [3.90]	0,475**
İç disk(Ortalama±SS)	47.92 ± 3.87	48.08 ± 4.62	0,873*
Peripapiller(Median [IQR])	54.90 [2.25]	54.10 [3.95]	0,496**
Superior hemisfer (Ortalama±SS)	54.02 ± 2.26	53.90 ± 3.26	0,850*
İnferior hemisfer (Median [IQR])	54.65 [2.00]	53.45 [4.20]	0,166**
Superior(Ortalama±SS)	54.35 ± 2.47	54.92 ± 4.27	0,481*
İnferior(Ortalama±SS)	56.10 ± 2.77	56.13 ± 3.43	0,962*
Temporal(Median [IQR])	55.00 [4.00]	55.00 [5.00]	0,561**
Nazal (Median [IQR])	52.00 [3.00]	51.00 [5.00]	<b>0,035**</b>

**RPKP VD** : Radial Peripapiller Kapiller Pleksus Yoğunluğu

\*Bağımsız örneklem t -testi

\*\* Mann Whitney U testi

Hasta ve kontrol grubunun FAZ (foveal avasküler zon) alanı genel ortalaması sırasıyla  $0.30 \pm 0.09 \text{ mm}^2$ ,  $0.27 \pm 0.08 \text{ mm}^2$  olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunun yarıçapı 1 mm'lik alanda koryokapillaris akım alanı genel ortalaması sırasıyla  $2.07 \pm 0.17 \text{ mm}^2$ ,  $2.09 \pm 0.11$  olarak ölçüldü. Hasta ve kontrol gruplarına ait gözler arasında faz alanı ( $\text{mm}^2$ ) ve koryokapillaris akım alanının ( $\text{mm}^2$ ) dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Hasta ve kontrol grubunda faz alanı, koryokapillaris akım alanı sonuçlarının dağılımı

	Cushing Grubu(n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
Faz alanı ( $\text{mm}^2$ )	$0.30 \pm 0.09$	$0.27 \pm 0.08$	0,205*
Koryokapillaris akım alanı ( $\text{mm}^2$ )	$2.07 \pm 0.17$	$2.09 \pm 0.11$	0.544*

\*Bağımsız örneklem t-testi

Hasta ve kontrol grubunda YKP VD ölçüm sonuçlarının dağılımı Tablo 10'da karşılaştırıldı. Perifoveal alan ortalaması, perifoveal inferior hemisfer ve perifovea temporalde vasküler dansitenin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu istatistiksel olarak bulunmuştur (p değerleri sırasıyla **p=0,04**, **p=0,019**, **p=0,046**).

Tüm alan, superior yarı ve inferior yarı kadrantlarında vasküler dansite hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Parafoveal alanda vasküler dansite hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0,05$ ). Perifoveal alanda, superior hemisfer, superior, nazal ve inferiorda vasküler dansite hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir( $p>0,05$ ).



**Tablo 10:** Hasta ve kontrol grubunda YKP VD ölçüm sonuçlarının dağılımı

YKP VD (%)	Cushing Grubu(n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
Tüm Alan (Ortalama±SS)	50.64 ± 2.35	49.55 ± 2.93	0,084*
Fovea (Median [Iqr])	18.55 [6.88]	19.50 [6.30]	0,650**
Parafovea (Median [Iqr])	52.70 [3.03]	52.10 [4.70]	0,703**
Parafovea_Superior Hemisfer(Ortalama±SS)	52.40 ± 3.03	51.99 ± 3.53	0,597*
Parafovea_İnferior Hemisfer (Median [IQR])	52.90 [3.23]	52.40 [5.40]	0,748**
Parafovea Temporal (Ortalama±SS)	52.08 ± 3.01	52.26 ± 2.95	0,798*
Parafovea Superior (Ortalama±SS)	54.25 ± 3.18	52.59 ± 4.27	0,062*
Parafovea Nazal (Ortalama±SS)	50.84 ± 3.46	51.11 ± 3.57	0,739*
Parafovea_İnferior (Median [IQR])	53.30 [3.97]	53.40 [5.70]	0,947**
Perifovea (Ortalama±SS)	51.48 ± 2.20	50.19 ± 3.04	<b>0,04*</b>
Perifovea_Superior Hemisfer (Ortalama±SS)	51.38 ± 2.47	50.34 ± 2.93	0,107*
Perifovea_İnferior Hemisfer (Ortalama±SS)	51.59 ± 2.18	50.04 ± 3.28	<b>0,019*</b>
Perifovea Temporal (Ortalama±SS)	47.29 ± 2.33	45.82 ± 3.69	<b>0,046*</b>
Perifovea Superior (Ortalama±SS)	51.42 ± 2.87	50.44 ± 3.09	0,165*
Perifovea Nazal (Ortalama±SS)	55.54 ± 2.56	54.37 ± 2.96	0,074*
Perifovea_İnferior (Ortalama±SS)	51.58 ± 2.75	50.18 ± 3.41	0,056*

\*Bağımsız örneklem t-testi

\*\*Mann Whitney u testi

Hasta ve kontrol grubunda DKP VD ölçüm sonuçlarının dağılımı Tablo 11’de sunuldu. Tüm alan , perifovea ortalama, perifovea superior hemisfer, perifovea temporal ve perifovea nazal vasküler dansite değerlerinin hastalara ait gözlerde kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu görüldü (sırasıyla p değerleri **p=0,049, p=0,037, p=0,031, p=0,005, p=0,037**).

Fovea, parafoveal tüm kadranslar, perifovea inferior hemisfer, perifovea superior, perifovea inferior vasküler dansitelerinin hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur (p<0,05).

**Tablo 11:** Hasta ve kontrol grubunda DKP VD ölçüm sonuçlarının dağılımı

DKP VD(%)	Cushing Grubu(n=36)	Kontrol Grubu (n=40)	p değeri
Tüm alan(Ortalama±SS)	50.59 ± 5.55	48.27 ± 4.29	<b>0,049*</b>
Fovea(Ortalama±SS)	35.22 ± 7.36	36.21 ± 5.63	0,522*
Parafovea (Median [IQR])	55.35 [5.35]	53.30 [3.40]	0,145**
Parafovea_superior hemisfer (Median [IQR])	54.55 [5.27]	53.90 [3.50]	0,356**
Parafovea_inferior hemisfer (Median [IQR])	55.65 [6.40]	53.10 [4.50]	0,082**
Parafovea temporal (Ortalama±SS)	55.59 ± 3.83	54.65 ± 3.13	0,255*
Parafovea superior (Median [IQR])	54.85 [6.03]	52.70 [4.10]	0,095**
Parafovea nazal (Median [IQR])	55.10 [7.85]	55.10 [4.40]	0,761**
Parafovea inferior (Ortalama±SS)	53.27 ± 4.90	51.91 ± 4.21	0,205*
Perifovea (Ortalama±SS)	52.09 ± 5.95	49.39 ± 4.83	<b>0,037*</b>
Perifovea_superior hemisfer (Median [IQR])	54.45 [10.12]	50.40 [8.10]	<b>0,031**</b>
Perifovea_inferior hemisfer (Ortalama±SS)	51.47 ± 6.34	48.83 ± 5.09	0,054*
Perifovea temporal (Median [IQR])	55.80 [8.58]	51.30 [6.40]	<b>0,005**</b>
Perifovea superior (Median [IQR])	53.80 [11.18]	49.70 [8.50]	0,064**
Perifovea nazal (Ortalama±SS)	51.23 ± 6.35	48.28 ± 5.50	<b>0,037*</b>
Perifovea inferior(Ortalama±SS)	50.39 ± 7.30	48.38 ± 5.95	0,202*

\*Bağımsız örneklem t-testi

\*\*Mann Whitney u testi

## 5. TARTIŞMA

Güçlü anti-inflamatuar ajanlar olan kortikosteroidler, hem ekzojen (topikal, perioküler veya sistemik) hem de endojen (ör. Cushing sendromu) formlarda göz içi basıncını artırabilir. Bu durum, özellikle glokom gelişimi açısından önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Cushing sendromu, ACTH kaynaklı hipofiz tümörlerine bağlı hiperkortizolizm ile karakterize olan Cushing hastalığını da kapsayan, glukokortikoid fazlalığı ile ilişkili bir klinik tablodur. Bu sendrom, kilo alımı, hipertansiyon, psikiyatrik bozukluklar gibi sistemik bulgularla birlikte oftalmolojik açıdan da GİB artışı ve olası glokomatöz değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki ilk kez 1938 yılında Tartar tarafından tanımlanmış; sonrasında Schwartz ve Haas gibi araştırmacılar da glokom ile hipofiz-adrenal aks arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir (117-120).

Ancak steroid kaynaklı göz içi basıncı artışı konusunda ekzojen steroidlerin etkisi iyi belgelenmişken, endojen kortizol yüksekliğinin göz üzerindeki etkileri hâlâ sınırlı ve çelişkili verilerle açıklanamabilmektedir (121). Özellikle Cushing sendromlu bireylerde glokom riskini değerlendiren non-invaziv yöntemlerle yapılmış prospektif ve nicel analizler sınırlıdır.

Bu çalışmada, görme alanı, OKT ve OKT-A gibi modern görüntüleme teknikleri kullanılarak endojen kortizol yüksekliğinin retina ve optik sinir üzerine etkileri araştırılmıştır. Bulgular, hem yapısal (RNFL, GHK, SMK) hem damarsal (VD) düzeyde değişimlerin glokomatöz süreci başlatabilecek subklinik mekanizmalar içerebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda Cushing hasta grubunun ve kontrol grubunun büyük çoğunluğu kadın bireylerden oluşmaktaydı. Bu sonuç, literatürde Cushing sendromunun kadınlarda daha sık görülmesine dair verilerle uyumludur. Bilinen endojen hiperkortizolizm olgularının kadın/erkek oranının genellikle 3 ila 5:1 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu durum, hipofiz kaynaklı ACTH bağımlı Cushing hastalığının kadınlarda daha sık görülmesiyle ilişkili olabilir (132).

Çalışmamızda Cushing grubunda GİB ortalaması  $19.39 \pm 4.36$  mm Hg iken kontrol grubunda  $14.28 \pm 2.23$  mm Hg bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bu sonuçlar, Ma ve ark.'nın çalışmasıyla uyumludur; Ma ve ark. Cushing hastalarında GİB sağ gözde ortalama  $20.0 \pm 7.1$ , sol gözde  $19.4 \pm 5.4$  mm Hg olarak ölçmüş, oküler hipertansiyon (OHT) insidansını %20.2 olarak rapor etmişlerdir ve bu grupta kontrol gruplarına göre % 5.1–6.6

aralığında artmış risk bildirilmiştir (122). Ayrıca, yüksek 24 saatlik serum kortizol düzeyi olan bireylerde oküler hipertansiyon riskini artırdığı da gösterilmiştir.

Cushing hastalarında cerrahi sonrası GİB'deki düşüş de literatürde desteklenmektedir; Ma ve ark., cerrahiden 1 ay sonra GİB'nin anlamlı şekilde azaldığını ve bu etkinin 3 ay boyunca korunduğunu vurgulamıştır. Bu, endojen kortizolün trabeküler meshwork üzerinde reversible yapı değişikliklerine yol açtığını düşündürmektedir.

Habib ve arkadaşlarının sunduğu dikkat çekici bir vakada ise, bu ilişki klinik olarak somutlaştırılmıştır. Başlangıçta yakından izlenen oküler hipertansiyonu olan bir erkek hasta, üç ay içinde yapılan ileri değerlendirmede hipofiz mikroadenomu nedeniyle Cushing sendromu tanısı almış; mikroadenomun cerrahisi sonrası GİB'in normale döndüğü ve hastanın glukokortikoid indükte OHT (GIOHT) tanısı aldığı rapor edilmiştir (123). Bu vaka, hem tanısal süreçteki geçikmenin sonuçlarını hem de cerrahi müdahalenin GİB üzerindeki geri dönüşümlü etkisini çarpıcı biçimde vurgulamaktadır.

Buna ek olarak, Sharon ve ark. (2024) tarafından yapılan ve 609 Cushing sendromlu bireyi değerlendiren geniş çaplı bir retrospektif kohort çalışmasında, kalıcı hiperkortizolemili hastalarda glokomun daha erken başladığı ve remisyona girenlere göre daha sık geliştiği saptanmıştır (aktif dönemde glokom başlangıcı ortalama 82 ay vs, remisyondayken 90 ay) . Bu çalışma, hem aktif hem de remisyona girmiş hastalarda glokom riskinin %74 oranında arttığını ortaya koymuş, özellikle kalıcı hiperkortizolemisi olan hastalarda glokomun daha erken ve sık görüldüğünü göstermiştir (124).

Endojen hiperkortizolizmin neden olduğu OHT hakkında az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır. Jonas ve ark. (1990), hipofiz kaynaklı Cushing hastası olan 62 kişiyi incelemiş ve sadece dört gözde (%3,2) ameliyat öncesinde GİB  $\geq 21$  mm Hg tespit etmiştir; cerrahi sonrası bu yükseklik yalnızca bir gözde kalmıştır (125). Diğer bir çalışmada adrenal kaynaklı 70 Cushing hastasında ise 31 hasta (%41,3) GİB  $\geq 21$  mm Hg olarak bulunmuştur ve bunların neredeyse tamamında cerrahi sonrası OHT düzelmiştir (126). Her iki çalışmada da OHT'nun genellikle cerrahi remisyon sonrası düzeldiği görülmüştür.

Belirli risk faktörlerinin (primer açık açılı glokom varlığı, ailede glokom öyküsü, ileri yaş ve bağ dokusu hastalıkları) ekzojen steroid kullanımına bağlı OHT gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Becker ve Armaly tarafından yapılan klasik çalışmalarda, bireylerin glukokortikoidlere genetik yatkınlığına göre yüksek, orta ve düşük yanıt verenler olmak üzere üç gruba ayrıldığı raporlanmıştır. Yüksek yanıt veren bireylerin %100'ünde göz içi

basıncında >20 mmHg artış gözlenirken, düşük yanıt veren bireylerde bu oran yalnızca %30 olarak bildirilmiştir (111-112).

Moleküler düzeyde ise, glukokortikoid reseptörlerinin (GR)  $\alpha$  ve  $\beta$  izoformları arasındaki ekspresyon farklılıklarının yanı sıra, FKBP51 gibi düzenleyici proteinlerin glukokortikoidlere olan duyarlılığı önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. GR $\alpha$ , gen transkripsiyonunu aktive eden bir izoform olarak tanımlanırken, GR $\beta$  bu süreci negatif regüle ederek glukokortikoid yanıtını azaltmaktadır. Ayrıca FKBP51 proteininin artan ekspresyonu, glukokortikoid reseptörlerinin sitoplazmada tutulmasına neden olarak glukokortikoid duyarlılığını azaltabilir (127-128).

Bu mekanizmalar, endojen hiperkortizolizm kaynaklı OHT gelişiminde de benzer moleküler ve genetik yatkınlıkların rol oynayabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla, hem ekzojen hem de endojen steroid maruziyeti olan bireylerde, özellikle genetik olarak duyarlı alt gruplarda OHT gelişme riski daha yüksek olabilir.

Çalışmamızda RSLT kalınlıkları gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Buna karşın, santral makula kalınlığı (SMK) ( $p=0.043$ ) ve GHK-I-S segmenti ( $p=0.011$ ) Cushing grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Bu durum, retinal gangliyon hücrelerinde subklinik düzeyde bir etkilenmenin başladığını ve olası glokomatöz sürecin erken evrelerine işaret ettiğini düşündürmektedir.

Bu bulgular, glokom hastalarında retinal yapı değişimlerini değerlendiren çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Örneğin, Kim ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, primer açık açılı glokomun erken evrelerinde özellikle inferior ve superior GHK segmentlerinde anlamlı incelmeye saptanmıştır (129). Hou ve ark. (2020), OKT-A kullanarak glokom hastalarında GHK incelmeye ile maküler damar yoğunluğu azalması arasında güçlü bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (130). Bu veriler, glokom öncesi fazlarda bile RGH tabakasında değişimlerin saptanabileceğini göstermektedir.

Ancak, literatürde endojen kortizol yüksekliğine bağlı olarak GHK incelmeye ve maküler damar yoğunluğunda azalma beklentisi bulunmasına rağmen, çalışmamızda SMK'da incelmeye görülmesine karşın GHK'de belirgin bir incelmeye gözlenmemiştir. Dahası, yüzeysel maküler VD analizinde perifoveal alan ( $p=0.04$ ), perifoveal inferior hemisfer ( $p=0.019$ ) ve perifovea temporal ( $p=0.046$ ) bölgelerinde Cushing grubunda anlamlı artış tespit edilmiştir. Derin maküler VD analizinde ise tüm alan ( $p=0.049$ ), perifoveal ortalama ( $p=0.037$ ), perifovea superior hemisfer ( $p=0.031$ ), perifovea temporal ( $p=0.005$ ) ve perifovea nazal

( $p=0.037$ ) bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Buna karşın foveal ve parafoveal alanlarda anlamlı farklılık izlenmemiştir.

RPKP VD ölçümlerinde ise yalnızca nazal alanda hasta grubunda anlamlı artış gözlenmiştir ( $p=0.035$ ); diğer peripapiller alanlarda anlamlı fark izlenmemiştir. FAZ ve koryokapillaris akım alanı ölçümleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0.05$ ).

Bu paradoksal bulgular birkaç biyolojik mekanizmayla açıklanabilir. İlk olarak, çalışmamıza dahil edilen hastalar glokomatöz sürecin sublinik veya kompensatuar evresinde olabilirler. Bu durumda, makula yapısında erken değişiklikler başlamış ancak gangliyon hücre kaybı henüz belirginleşmemiş olabilir. İkinci olarak, kortizolün bilinen vasküler geçirgenlik artırıcı etkisi retina damarlarında geçici vazodilatasyona neden olabilir ve bu durum OKT-A'da damar yoğunluğunun artmış görünmesine yol açabilir (131). Ayrıca, glukokortikoid reseptör sistemine karşı gelişen adaptif değişiklikler (ör. GR $\beta$  ekspresyon artışı, FKBP51 artışı) kortizolün hücresele düzeydeki etkisini baskılayarak RGH hasarını sınırlayabilir.

Üçüncü olarak, kronik hiperkortizolemiye bağlı retinal mikrosirkülasyon değişiklikleri, geçici iskemiye takiben oluşan reaktif hiperemiye (kompensatuar hiperperfüzyon) yol açabilir. Bu da OKT-A'da damar yoğunluğu artışı olarak verilerimize yansımış olabilir.

Bulgularımızın hipotezimizde beklenen glokomatöz değişikliklerle tam olarak örtüşmemesi, çalışmamıza dahil edilen hastaların çoğunun Cushing tanısı aldıktan hemen sonra endojen hiperkortizolemiye uzun süre maruz kalmadan kısa sürede endokrinolojik ve/veya cerrahi tedaviye başlanmış olmasından da kaynaklanabilir (124). Tedavi sonrası kortizol düzeylerinin normale dönmesi, retina ve optik sinir yapılarını etkileyen süreçlerin duraklamasına ya da geri dönebilecek şekilde düzelmesine olanak tanımış olabilir. Bu da yapısal değişikliklerin sınırlı gözlenmesini ve bazı parametrelerde paradoksal artışların oluşmasını açıklayabileceğini düşündürmektedir.

Bu nedenle, endojen hiperkortizolizmi olan bireylerde glokomatöz sürecin dinamiklerini daha iyi anlayabilmek için hem yapısal hem de fonksiyonel parametrelerin uzunlamasına izlenmesini içeren, daha geniş örneklemlerle prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada, endojen hiperkortizolizmi olan Cushing hastalarında göz içi basıncı, retinal yapılar ve mikrovasküler parametreler detaylı şekilde incelenmiştir. GİB'in Cushing hastalarında anlamlı şekilde yüksek bulunması, kortizol fazlalığının oküler hipertansiyon ve dolayısıyla glokom açısından önemli bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır. Bununla birlikte, retinal sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlıklarında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen, SMK ve gangliyon hücre kompleksinde (GHK-I-S) izlenen incelmeler, gangliyon hücrelerinde subklinik hasarın başlamış olabileceğini göstermektedir.

Optik koherens tomografi anjiyografi ile değerlendirilen maküler damar yoğunluklarında beklenenin aksine bazı perifoveal bölgelerde anlamlı artışların tespit edilmesi, bu hasta grubunda glokomatöz sürecin klasik kalıplardan sapabileceğini ve kompensatuar vasküler mekanizmaların devreye girebileceğini düşündürmektedir. Özellikle kortizolün damar geçirgenliği üzerindeki etkisi, reaktif hiperemi veya kortizol reseptörlerindeki adaptasyonel değişiklikler (ör. GR $\beta$  artışı, FKBP51 düzeyleri) bu sonuçların temelinde yer alabilir.

Ayrıca hastaların büyük kısmının Cushing tanısı aldıktan kısa bir süre sonra tedaviye alınması, kortizol düzeylerinin normal referans aralığında olması ve buna bağlı olarak retina ve optik sinirde oluşabilecek hasarların önüne geçilmesini sağlayarak gangliyon hücre kaybı ve mikrovasküler dejenerasyonun engellenmesine katkıda bulunmuş olabilir. Bu durum, glokomatöz sürecin ilerlemeden önce durdurulabileceğine ve uygun tedavi ile oküler komplikasyonların önlenebileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, endojen hiperkortizolizmi olan bireylerde glokomatöz süreci anlamak için yalnızca GİB ölçümleri değil, OKT ve OKT-A ile yapılan yapısal ve mikrovasküler analizler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hasta grubunda glokomun erken tanısı ve takibi için uzunlamasına izlem çalışmaları, daha büyük örneklemelerle ve fonksiyonel testlerle desteklenmiş ileri analizlere ihtiyaç vardır. Erken dönemde yapılacak müdahaleler, olası kalıcı hasarın önüne geçilmesinde kritik rol oynayacaktır.

## 7. KAYNAKÇA

- 1) Ekstroem C. Prevalence of open-angle glaucoma in central Sweden. The Tierp Glaucoma Survey. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 107-12.
- 2) Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262–7.
- 3) Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 2004;82:844-51
- 4) Yoshida M, Okada E, Mizuki N, et al. Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60.000 asymptomatic Japanese subjects. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 1151-8.
- 5) Yoshida M, Okada E, Mizuki N, et al. Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60.000 asymptomatic Japanese subjects. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54: 1151-8.
- 6) Turaçlı ME: Açık açılı glokomun epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri: Oftalmoloji, Glokom Özel Sayısı* (editör: Andaç K.) Mart 2004, Cilt:13, sayı:1, s: 1-5.
- 7) Tham, Y. C., et al. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 121(11), 2081-2090.
- 8) Stamper RL, L. M., Drake MV. (2009). Aqueous humor formation. *Diagnosis and Therapy of the Glaucomas* ss. 8-24). UK Mosby Elsevier
- 9) Weinreb R, Aung T, Medeiros F. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901
- 10) McLaren J. Measurement of aqueous humor flow. *Exp Eye Res*. 2009 Apr;88(4):641–7.
- 11) Buffault J, Labbé A, Hamard P, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *J Fr Ophtalmol*. 2020 Sep;43(7):e217–30.
- 12) Thomas R, Thomas S, Chandrashekar G. Gonioscopy. *Indian J Ophthalmol*. 1998 Dec;46(4):255–61.
- 13) Unterlauff J. Gonioskopie – wozu, weshalb, warum? *Klin Monbl Augenheilkd*. 2017 Aug 13;234(08):996–1002.



- 14) Varma R MD. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. Mosby, St Louis,; 1996.
- 15) Kline LB, Arnold AC, Eggenberger E, Foroozan R. Neuro-Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course American Academy of Ophthalmology 2005-2006;(5): 23-31.
- 16) Aydın P. Görme Alanı El Kitabı. İstanbul:Aksu Yayıncılık, 2005.s16-25,145-162. 2005.
- 17) Harwerth RS, Quigley HA. Visual Field Defects and Retinal Ganglion Cell Losses in Patients With Glaucoma. Arch Ophthalmol. 2006;124(6):853.
- 18) Özçetin H. Glokomda Tedavi, Kısım 1. Humör Aköz ve Temel Bilgiler, Glokom Tanısı Tipleri ve Tedavisi (2. Baskı) Bursa; Nobel Tıp Kitapevi; 2009;5-33. .
- 19) Uhm KB, Lee DY, Kim JT, Hong C. Peripapillary atrophy in normal and primary open-angle glaucoma. Korean J Ophthalmol. 1998;12(1):37.
- 20) Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:9, Glokom, Bölüm 13; Glokomda Optik Sinirin Klinik Değerlendirilmesi, 2009: 201-206. .
- 21) 2019-2020 Basic and Clinical Science Course, Section 10: Glaucoma American Academy of Ophthalmology
- 22) Tsai J, Denniston A, Murray P. Oxford American Handbook of Ophthalmology. 2011;
- 23) SOMMER A. Retinal Nerve Fiber Layer. Am J Ophthalmol. 1995 Nov;120(5):665-7.
- 24) (2009). Fundamentals and Principles of Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology ss. 95-103)
- 25) (2012). Glaucoma. American Academy of Ophthalmology ss. 47-51). Canada:
- 26) Allison K, Patel D, Alabi O (November 24, 2020) Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. Cureus 12(11): e11686.
- 27) Rich R, Shields MB, Krupin T eds M. 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. 55). 1989.
- 28) Minckler DS, McLean IW, Tso MO. Distribution of axonal and glial elements in the rhesus optic nerve head studied by electron microscopy. Am J Ophthalmol 1976; 82: 179- 187.

- 29) Tan, N. Y., Koh, V., Girard, M. J. ve Cheng, C. Y. (2018). Imaging of the lamina cribrosa and its role in glaucoma: a review. *Clinical & experimental ophthalmology*, 46(2), 177-188.
- 30) Morgan, W. H., Yu, D. Y., Cooper, R. L., Alder, V. A., Cringle, S. J. ve Constable, I. J. (1995). The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Investigative ophthalmology & visual science*, 36(6), 1163-1172.
- 31) Onda E, Cioffi GA, Bacon DR, et al. Microvascularate of the human optic nerve. *Am J ophthalmol* 1995;120:92-102
- 32) Lieberman MF, Maumenee MF, Green WR. Histologic studies of the vascularate of the anterior optic nerve. *Am J Ophthalmol* 1976;82:405-423
- 33) Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 2001;20:595-624
- 34) Jonas JB: The glaucomatous optic disk. *Glaucoma In The 21 st Century*. Weinreb NR, Kitazawa Y, Kriegstein KG. eds. Mosby, Barcelona. 2000; 9-14.
- 35) Choplin NT: Retinal nevre fiber analysis. *Ophthalmology*. Second Edition. Yanoff M. Duker JS, eds. Mosby, St Louis. 2004; 1465-1469. 54 47.
- 36) Diehl DL, Quigley HA, Miller NR. Prevalance and significance of optic disc hemorrhage in a longitudinal study of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 545-550.
- 37) European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 2003, 2nd Edition.
- 38) Yıldırım E: Optik sinir başı muayene yöntemleri. *Glokom: Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS. eds 1. Baskı. SFN yayıncılık. Ankara 2003: 19-24.*
- 39) Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 2163-71.
- 40) Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1090-5.
- 41) Yalvaç I. Primer açık açılı glokom tanısı. *T Klin Oftalmoloji*. 2004.
- 42) Weih LM, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Association of demographic, familial, medical, and ocular factors with intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 875- 80.

- 43) Hendricks KH, van den Enden A, Rasker MT, et al. Cumulative incidence of patients with disc hemorrhages in glaucoma and the effect of therapy. *Ophthalmology* 1994;101:1165- 1172
- 44) Bengtsson B. Optic disc hemorrhages preceding manifest glaucoma. *Acta Ophthalmologica* 1990;68:450-454
- 45) Healey, P. R., Mitchell, P., Smith, W. ve Wang, J. J. (1998). Optic disc hemorrhages in a population with and without signs of glaucoma. *Ophthalmology*, 105(2), 216-223.
- 46) Salmon, John. *Kanski's Clinical Ophthalmology E-Book: A Systematic Approach*. Elsevier Health Sciences, 2019.
- 47) Rich R, Shields MB, Krupin T eds M. 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. 55). 1989.
- 48) Varma R MD. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. Mosby, St Louis,; 1996.
- 49) JB J. Morphological Aspects in the Diagnosis and Pathogenesis of Glaucomatous Optic Neuropathy. In *Glaucoma. Decision Making in Therapy*. Springer-Verlag, Milano. 1996.
- 50) Spaeth GL. Glaucoma. In: Rhee, Pyfer MF (eds), *The Wills Eye Manual*. Lippincot, Williams and Wilkins, Philadelphia 1999, s: 227-70.
- 51) Sawada A, Kitazawa Y, Yamamoto T, Okabe I, Ichien K. Prevention of visual field defect progression with brovincamine in eyes with normal-tension glaucoma. *Ophthalmology* 1996; 103: 283-8.
- 52) Huang X, Wu DY, Chen G, et al. Support of retinal ganglion cell survival and axon regeneration by lithium through a Bcl-2-dependent mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 347-54.
- 53) Britton RJ, Drance SM, Schulzer MD, et al. The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 497–504.
- 54) Jonas JB, Gusek GC, Naumann GOH. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration, and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 1151–1158.
- 55) Varma R, Tielsch JM, Quigley HA, et al. Race, age, gender, and refractive errorrelated differences in the normal optic disk. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1068–1076.

- 56) Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999; 43: 293-320.
- 57) Jonas JB, Zach FM, Gusek GC, Naumann GO. Pseudoglaucomatous physiologic large cups. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 137-44.
- 58) European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2003, 2nd Edition.
- 59) Henderer J, Wang Y, Bayer A, et al. Evaluating a new disc staging scale for glaucomatous damage: The ability to detect change over time. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 404-10.
- 60) Augusto Azuara-Blanco (Editor). European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. 2021. p. 90-123
- 61) Lucy K, Wollstein G. Structural and functional evaluations for the early detection of glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol*. 2016 Aug 25;11(5):367–76.
- 62) SHAH N, BOWD C, MEDEIROS F, WEINREB R, SAMPLE P, HOFFMANN E, et al. Combining Structural and Functional Testing for Detection of Glaucoma. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1593–602.
- 63) Mills R, Budenz D, Lee P, Noecker R, Walt J, Siegartel L, et al. Categorizing the Stage of Glaucoma From Pre-Diagnosis to End-Stage Disease. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):24– 30.
- 64) Brusini P. Clinical use of a New Method for Visual Field Damage Classification in Glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 1996 Oct 16;6(4):402–7
- 65) Hodapp E, Parrish R, Anderson DR. *Clinical Decisions In Glaucoma*. 1993; 1993;
- 66) Hikmet Özçetin, *Glokom Tanısı Tipleri ve Tedavisi*, Nobel tıp kitapçevleri, İstanbul, 2020
- 67) Chun, Y. S., Park, I. K., Shin, K. U. ve Kim, J. M. (2017). Long-term Reliability of Diurnal Intraocular Pressure Patterns in Healthy Asians. *Korean journal of ophthalmology : KJO*, 31(2), 132-137
- 68) Kotecha A, L. K., Hirn C, et al. . (2015). Tonometry and intraocular pressure fluctuation. *Glaucoma Medical Diagnosis & Therapy* ss. 98-108): Elsevier Saunders.
- 69) Goldmann, H. ve Schmidt, T. (1957). [Applanation tonometry]. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*, 134(4), 221-242

- 70) Okafor, K. C. ve Brandt, J. D. (2015). Measuring intraocular pressure. *Current opinion in ophthalmology*, 26(2), 103-109
- 71) Unterlaufft, J. D. (2017). [Gonioscopy - How, Why, What for?]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 234(8), 996-1002.
- 72) Alward, W. L. (2011). A history of gonioscopy. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*, 88(1), 29-35.
- 73) Özçetin H. Görme alanı, in: *Göz hastalıklarında Görüntüleme Ed.*, Özçetin H, Baykara M, Artek, Ankara, 2013, 650.
- 74) R. Rand Allingahm et al. *Shield textbook of glaucoma, Görme Alanın Önemi Hiper tıp*, 6. Baskı, 2011
- 75) Nurşen Arıtürk et al. Glokomda Görme Alanı Defektleri, “*Journal of Experimental and Clinical Medicine*”, 2011
- 76) Gardiner SK, Swanson WH, Goren D, Mansberger SL, Demirel S. Assessment of the Reliability of Standard Automated Perimetry in Regions of Glaucomatous Damage. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1359–69.
- 77) Bosworth CF, Sample PA, Johnson CA, Weinreb RN. Current Practice with Standard Automated Perimetry. *Semin Ophthalmol*. 2000 Jan 2;15(4):172–81.
- 78) Geevarghese et al., *Optical Coherence Tomography and Glaucoma*, *Annu Rev Vis Sci*. 2021 September 15; 7: 693–726. doi:10.1146/annurev-vision-100419-111350
- 79) 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: 464-4
- 80) Leite MT, Rao HL, Weinreb RN, et al. Agreement among spectral-domain optical coherence tomography instruments for assessing retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol* 2011;151:85-92.
- 81) Geevarghese et al., *Optical Coherence Tomography and Glaucoma*, *Annu Rev Vis Sci*. 2021
- 82) Quigley, H. A., Katz, J., Derick, R. J., Gilbert, D. ve Sommer, A. (1992). An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology*, 99(1), 19-28.
- 83) Bowd C, Weinreb RN, Zangwill LM. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness measurements by optical coherence tomography.

- 84) Schuman, J. S., Pedut-Kloizman, T., Hertzmark, E., Hee, M. R., Wilkins, J. R., Coker, J. G., ve ark. (1996). Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 103(11), 1889-1898.
- 85) Akman A. Glokomda Optik Disk ve Retina Sinir Lifi Tabakası Tanı Yöntemleri. *Glokom Temel Kavramlar ve Yenilikler*. 2021;115–6.
- 86) Jeoung JW, Choi YJ, Park KH, Kim DM. Macular Ganglion Cell Imaging Study: Glaucoma Diagnostic Accuracy of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013 Jul 1;54(7):4422.
- 87) Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A, et al. Glaucoma Diagnostic Accuracy of Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness: Comparison with Nerve Fiber Layer and Optic Nerve Head. *Ophthalmology*. 2012 Jun;119(6):1151–8.
- 88) Hood DC, et al. Macular damage in early glaucoma: a review.
- 89) Şimşek T. Using of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract*. 2016;11.
- 90) Asrani, S., Rosdahl, J. A. ve Allingham, R. R. (2011). Novel software strategy for glaucoma diagnosis: asymmetry analysis of retinal thickness. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*, 129(9), 1205-1211.
- 91) Reis, A. S., Sharpe, G. P., Yang, H., Nicolela, M. T., Burgoyne, C. F. ve Chauhan, B. C. (2012). Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 119(4), 738-747.
- 92) Almobarak, F. A., O'Leary, N., Reis, A. S., Sharpe, G. P., Hutchison, D. M., Nicolela, M. T., ve ark. (2014). Automated segmentation of optic nerve head structures with optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(2), 1161-1168.
- 93) Pollet-Villard, F., Chiquet, C., Romanet, J. P., Noel, C. ve Aptel, F. (2014). Structurefunction relationships with spectral-domain optical coherence tomography retinal nerve fiber layer and optic nerve head measurements. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(5), 2953-2962.
- 94) Kasumovic, S. S., Pavljasevic, S., Cabric, E., Mavija, M., Dacic-Lepara, S. ve Jankov, M. (2014). Correlation between retinal nerve fiber layer and disc

- parameters in glaucoma suspected eyes. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 68(2), 113-116.
- 95) Sung, K. R., Na, J. H. ve Lee, Y. (2012). Glaucoma diagnostic capabilities of optic nerve head parameters as determined by Cirrus HD optical coherence tomography. *Journal of glaucoma*, 21(7), 498-504.
- 96) Lisboa, R., Paranhos, A., Jr., Weinreb, R. N., Zangwill, L. M., Leite, M. T. ve Medeiros, F. A. (2013). Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*, 54(5), 3417-3425.
- 97) Dong, Z. M., Wollstein, G. ve Schuman, J. S. (2016). Clinical Utility of Optical Coherence Tomography in Glaucoma. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(9), Oct556-567.
- 98) de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*. 2015 Dec 15;1(1):5.
- 99) Turgut B. Optical Coherence Tomography Angiography – A General View. *European Ophthalmic Review*. 2016;10(01):39.
- 100) Makita S, Hong Y, Yamanari M, Yatagai T, Yasuno Y. Optical coherence angiography. *Opt Express*. 2006 Aug 21;14(17):7821.
- 101) Mwanza JC, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography imaging for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Mar;29(2):121–9.
- 102) Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH, Moghimi S, Mansouri K, Weinreb RN. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2020 Apr;29(4):312–21.
- 103) Hagag A, Gao S, Jia Y, Huang D. Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology. *Taiwan J Ophthalmol*. 2017;7(3):115.
- 104) Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012 Feb 13;20(4):4710.
- 105) Shoji T, Zangwill LM, Akagi T, Saunders LJ, Yarmohammadi A, Manalastas PIC, et al. Progressive Macula Vessel Density Loss in Primary Open-Angle Glaucoma: A Longitudinal Study. *Am J Ophthalmol*. 2017 Oct;182:107–17.

- 106) Mammo Z, Heisler M, Balaratnasingam C, Lee S, Yu DY, Mackenzie P, et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography of Radial Peripapillary Capillaries in Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2016 Oct;170:41–9.
- 107) Rao HL, Riyazuddin M, Dasari S, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Weinreb RN, et al. Diagnostic Abilities of the Optical Microangiography Parameters of the 3×3 mm and 6×6 mm Macular Scans in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018 Jun;27(6):496–503
- 108) Takusagawa HL, Liu L, Ma KN, Jia Y, Gao SS, Zhang M, et al. Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Retinal Circulation in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2017 Nov;124(11):1589–99.
- 109) Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1322–32.
- 110) Liu L, Edmunds B, Takusagawa HL, Tehrani S, Lombardi LH, Morrison JC, et al. ProjectionResolved Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2019 Nov;207:99–109.
- 111) Armaly MF. Effect of corticosteroids on intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1963;70(4):105-111.
- 112) Becker B, Mills DW. Corticosteroids and intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1963;70(2):217-220.
- 113) Zode GS et al. Reduction of ER stress via activation of Unfolded Protein Response prevents steroid-induced ocular hypertension. *J Clin Invest*. 2011;121(3):1274–1281.
- 114) Nieman LK et al. The diagnosis of Cushing’s syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526–1540.
- 115) Stamer WD, Clark AF. The many faces of corticosteroid-induced glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(3):243–250.
- 116) Mani R et al. Ocular hypertension in endogenous Cushing’s syndrome. *J Glaucoma*. 2005;14(3):276-279.
- 117) Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1451–1459.



- 118) Tartar J. Glukom bei Morbus Cushing. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1938;139:793.
- 119) Schwartz B, Levene RZ. Plasma cortisol differences between normal and glaucomatous patients: before and after dexamethasone suppression. *Arch Ophthalmol.* 1972;87(4):369–377
- 120) Haas JS, Nootens RH. Glaucoma secondary to benign adrenal adenoma. *Am J Ophthalmol.* 1974;78(3):497–500.
- 121) Kersey, J. P., & Broadway, D. C. (2006). Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)*, 20(4), 407–416.
- 122) Ma, Y., et al. (2022). Increased risk of ocular hypertension in patients with Cushing’s disease. *J Glaucoma*, 31(12), 941–946.
- 123) Habib SN, Lin Z, Puvanachandra N. Ocular hypertension secondary to high endogenous steroid load in Cushing's disease. *BMJ Case Rep.* 2019 Jan 10;12(1): bcr-2018-226738.
- 124) Sharon Y, Shochat T, Rudman Y, Kushnir S, Zahavi A, Shimon I, Fleseriu M, Akirov A. Higher risk and earlier onset glaucoma in Cushing's syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2025 May;103(3):e176-e182.
- 125) Jonas JB, et al. Intraocular pressure in patients with Cushing's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1990;228(5):407–409.
- 126) Sayegh, F., and E. Weigelin. "Intraocular pressure in Cushing’s syndrome." *Ophthalmic Research* 7.5 (1975): 390-394.
- 127) Jain A, Wordinger RJ, Yorio T, Clark AF. Spliceosome protein (SRp) regulation of glucocorticoid receptor isoforms and glucocorticoid response in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Feb 21;53(2):857-66.
- 128) Stechschulte LA, Sanchez ER. FKBP51-a selective modulator of glucocorticoid and androgen sensitivity. *Curr Opin Pharmacol.* 2011 Aug;11(4):332-7.
- 129) Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Hong S, Kim CY. Comparing the ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer measurements by Fourier-domain OCT in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(5):795–802.
- 130) Hou H, Moghimi S, Proudfoot JA, Ghahari E, Penteado RC, Bowd C, Yang D, Weinreb RN. Ganglion Cell Complex Thickness and Macular Vessel Density

Loss in Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology*. 2020 Aug;127(8):1043-1052.

- 131) Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1261(1):55–63.
- 132) Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. (2006) 367:1605–17.