

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Hamiyet PEKEL

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN
OLGULARDA RETİNA SİNİR LİFİ KALINLIĞININ OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meydan TURAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Kemal GÜNDÜZ, PhD, FEBO

KONYA
2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA)	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Risk faktörleri	3
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Patoloji	5
2.1.6. Patofizyoloji	5
2.1.7. Klinik bulgular	5
2.1.8. Tanı yöntemleri	6
2.1.8.1. Solunum fonksiyon testleri	6
2.1.9. Evreleme	9
2.2. Retina sinir lifi tabakası (RSLT).....	10
2.2.1. Anatomi	10
2.2.2. RSLTanaliz teknikleri	12
2.2.2.1. Fundus muayenesi	12
2.2.2.2. Fundus fotografisi	12
2.2.2.3. Retina kontur analizi	13
2.2.2.4. Sinir lifi analizatörü (NFA)	14

2.2.2.5. Optik koherens tomografi (OCT)	16
2.2.2.5.1. OCT ile RSLT kalınlığının ölçülmesi	19
2.2.2.5.2. RSLT kalınlığının değerlendirildiği OCT örnekleri	21
2.2.2.5.3. OCT'nin avantajları	23
2.2.2.5.4. OCT'nin dezavantajları	23
2.2.2.5.5. OCT'nin doğruluk ve çözünürlüğü	23
2.2.2.5.6. OCT ölçümlerinin tekrarlanabilirliği	23
2.2.2.5.7. OCT'nin duyarlılık ve özgünlüğü	24
2.2.2.5.8. OCT'nin diğer kullanım alanları	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
4.1. Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı	28
4.2. Olguların göz muayene bulguları	28
4.3. Olguların RSLT değerleri	29
4.4. Olguların RSLT değerlerinin KOAH evresine göre değerlendirilmesi	30
4.5. Olguların hastalık ve tedavi sürelerinin RSLT üzerine etkisi	30
4.6. Olguların solunum fonksiyon testleri ile RSLT ilişkisi	31
4.7. Olguların diğer sistemik hastalıkları	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	38
7. ÖZET	39
8. SUMMARY	40
9. KAYNAKLAR	41
10. TEŞEKKÜR	50

KISALTMALAR

c/d	: Optik disk çukurluk çapının disk çapına oranı
FEV ₁	: Forced expiratory volume (Birinci saniyede çıkarılan zorlu ekspirasyon hacmi)
FVC	: Forced vital capacity (Zorlu vital kapasite)
GİB	: Göz içi basıncı
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için dünya çapında girişim)
HRT	: Heidelberg retina tomografisi
NFA	: Nerve fiber analyzer (Sinir lifi analizatörü)
OCT	: Optical coherence tomography (Optik koherens tomografi)
OSB	: Optik sinir başı
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
RPE	: Retina pigment epiteli
SLO	: Scanning laser ophthalmoscope (Tarayıcı laser oftalmoskop)
SPSS	: Statistical package for social science
Top SS	: Topographic scanning system (Topografik tarayıcı sistem)

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1. Şiddete göre KOAH evrelemesi	9
Tablo 2. Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı	28
Tablo 3. Olguların göz muayene bulguları	29
Tablo 4. Olguların RSLT değerleri	29
Tablo 5. Olguların RSLT değerlerinin KOAH evresine göre değerlendirilmesi	30
Tablo 6. Olguların hastalık ve tedavi sürelerinin RSLT üzerine etkisi	31
Tablo 7. Olguların solunum fonksiyon testleri ile RSLT ilişkisi	32
Tablo 8. Olguların diğer sistemik hastalıkları	33
Tablo 9. Olguların diğer sistemik hastalıkları ile ortalama RSLT değerleri arasındaki regresyon analizi sonuçları	33
Grafik 1. Ortalama RSLT ile tedavi süresi arasındaki ilişki	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Obstrüktif hastalarda volüm-zaman eğrisinde FEV1 ve FVC'deki azalma	8
Şekil 2. KOAH'da akım volüm halkasının ekspirasyon kısmının akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelmesi	8
Şekil 3. Retina sinir lifi tabakasının normal anatomisi (a) ve kırmızıdan yoksun ışıkla çekilen sağlıklı bir RSLT görünümü (b)	10
Şekil 4. OCT'nin şematik yapısı	17
Şekil 5. OCT'de gri skala	18
Şekil 6. OCT'de renkli skala	19
Şekil 7. Sağlıklı bir olgunun Stratus OCT ile alınan ortalama RSLT kalınlığını gösteren analiz örneği	22

1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tüm dünyada yaygın olarak görülen sistemik bir hastalıktır. KOAH ile ilişkili olarak gelişen hipoksi vücuttaki diğer organlara verdiği hasarın yanısıra gözde de, özellikle retinada, hipoksiye duyarlı gangliyon hücrelerinde hasar oluşturabilmektedir (1).

Günümüzde hızla gelişen teknoloji sayesinde görüntüleme cihazları kullanılarak retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve optik disk kantitatif ve objektif olarak değerlendirilebilmektedir. Optik koherens tomografi (OCT) ile yapılan ölçümlerde RSLT kalınlığı ölçülebilmekte ve klinik bulgular ve görme alanındaki fonksiyonel hasar ortaya çıkmadan daha önce hasara uğramış RSLT'nın saptanmasına imkan tanımaktadır.

Bu tezin amacı KOAH ile ortaya çıkan hipoksinin RSLT üzerindeki muhtemel etkilerini OCT kullanarak değerlendirmek ve sağlıklı bireylerin RSLT değerleri ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ)

2.1.1. Tanım

KOAİ tam olarak geri dönüşü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Bu hava akım kısıtlanması genellikle ilerleyici tarzdadır ve akciğerin zararlı partikül ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir (1). 2006 yılında önerilen yeni tanımlamada, yukarıdaki tanımlamaya ek olarak KOAİ'nin sistemik bir hastalık olduğu ve akciğer dışı etkilerinin ve ek hastalıkların, hastalığın şiddetini etkilediği vurgulanmıştır (1).

KOAİ vakaları amfizem ağırlıklı (A tip KOAİ, pink puffer) ve bronşit ağırlıklı (B tip KOAİ, blue bloater) şeklinde ikiye ayrılmıştır. Kronik bronşit klinik, amfizem ise patolojik-anatomik bir tanımlamadır. Kronik bronşit birbirini izleyen iki yıl ve her yılın en az üç ayında kronik produktif öksürük halinin bulunduğu durumu ifade ederken, bu kronik semptomu açıklayıcı başka bir patolojinin tespit edilmemiş olması gerekmektedir. Amfizem tanımı ise terminal bronşiollelerin distalinde kalan hava yollarında belirgin bir fibrozis olmaksızın anormal kalıcı dilatasyonların bulunması halidir. Ancak Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için dünya çapında girişim) KOAİ tanımı kronik bronşit ve amfizem terimlerini içermemektedir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2.75 milyon kişi KOAİ nedeniyle ölmüştür ve bu ölümlerin yarısı, çoğu Çin'de olmak üzere batı pasifik bölgesinde gerçekleşmiştir. Gelişmiş ülkelerde ise KOAİ'ye bağlı ölüm sayısının yılda yaklaşık 300.000 civarında (tüm ölümlerin yaklaşık %10'u) olduğu bildirilmiştir (3). 1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının metaanalizinde 40

yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (4). KOAH'ın en iyi bilinen akciğer dışı etkileri, kilo kaybı, beslenme anormallikleri ve iskelet kası fonksiyon bozukluğudur. Buna ek olarak, KOAH'lı hastalarda miyokard enfarktüsü, anjina pektoris, osteoporoz, solunumsal enfeksiyonlar, kemik kırıkları, depresyon, diyabet, uyku hastalıkları, anemi, glokom ve akciğer kanseri de sık görülmektedir (1). Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla artmaktadır. Bu cinsiyet farklılığı, erkeklerin daha çok sigara içmesi ve meslek nedeniyle toksik maddelerle daha çok karşılaşması ile açıklanmaktadır (1). Ülkemizdeki KOAH'lı hasta sayısı hakkında kesin bir bilgi olmamakla birlikte mevcut verilere göre hasta sayısı 2.5-3 milyon olarak tahmin edilmektedir (5). Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan çalışmada, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır (6).

2.1.3. Risk faktörleri

KOAH gelişiminde kesin olarak kanıtlanmış risk faktörleri sigara kullanımı, mesleki maruziyet ve alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini, çevresel ve konakçı ile ilgili faktörler olarak sınıflandırabiliriz (7).

1. Çevresel faktörler

- Sigara içimi
- Mesleki maruziyet
- Hava kirliliği (dış ve iç ortam)
- Sosyoekonomik faktörler
- Diyetle ilgili faktörler (antioksidan vitaminlerin ve doymamış yağ asitlerinin az alınması)
- Enfeksiyonlar

2. Konakçı ile ilgili faktörler

- Genetik faktörler (Alfa-1 antitripsin eksikliği vb)
- Hava yolu aşırı cevabı
- Atopi
- Düşük doğum ağırlığı
- Cinsiyet, ırk

2.1.4. Patogenez

Etyolojik faktörler KOAH gelişimine neden olan inflamasyonu başlatır. İnflamasyon, proteaz-proteaz inhibitör dengesizliği, oksidan-antioksidan dengesizliği, bronşiyal aşırı duyarlılık, aşırı mukus sekresyonu, otoimmünite KOAH patogenezinde rol alan başlıca faktörlerdir (8-11).

KOAH'daki inflamasyonda temel olarak inflamatuvar hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle CD8+ T lenfositler, nötrofiller) ve bu hücrelerin salgıladıkları medyatörler değişik medyatörler (sitokin, kemokin, proteazlar, oksidanlar) rol oynamaktadır. Zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmakta ve aktive olan makrofajlardan tümör nekrozis faktör α (TNF α), interlökin 8 (IL8) ve lökotrien B4 (LB4) gibi çeşitli inflamatuvar medyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Kemotaktik faktörler tarafından hava yollarına göçeden nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları salgılayarak hem parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, hem de mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır. KOAH'da gelişen akciğer inflamasyonu proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak hava yollarında ve akciğer parankiminde hasar gelişmesine neden olmaktadır (12).

2.1.5. Patoloji

KOAH'da, proksimal hava yollarında tıkaçıcı nitelikte değişiklikler, distal akciğer parankiminde kalıcı değişikler ve bunlara eşlik eden akciğerin damarsal yatağında meydana gelen değişiklikler görölmektedir (13-15).

2.1.6. Patofizyoloji

KOAH'da saptanan temel fizyopatolojik değişiklik, akciğer parankim hasarı ve küçük hava yolları değişikliklerine bağlı ekspiratuvar akım hızlarında azalma yani obstrüksiyondur. KOAH'da alveol duvarındaki itici basınç, alveollerin desteğini oluşturan elastik lifler destrüksiyona uğradığı ve çizgili kasların kasılma gücü azaldığı için azalmıştır. Solunum yollarında darlık, direnci ve sürtünmeyi arttırır ve solunum yolunda akım kısıtlanır. Amfizem ve küçük hava yolları hastalığı, hem hava yolu direncinde artmaya, hem de maksimum ekspiratuvar hava akım hızında azalmaya neden olur. Bu da ventilasyon dağılımında ve gaz değişiminde bozulmaya ve akciğerde aşırı havalanmaya neden olur. İlerlemiş KOAH'da periferik hava yolu obstrüksiyonu, parankimal yıkım ve pulmoner damar anormallikleri akciğerlerin gaz değişim kapasitesini azaltır, hipoksemiye daha sonra da hiperkapniye yol açar. Pulmoner hipertansiyon KOAH'ın geç döneminde gelişir ve en önemli komplikasyonudur (16).

2.1.7. Klinik bulgular

KOAH'ın en belirgin semptomları öksürük ve balgam çıkarmadır. Başlangıçta bu semptomların şiddeti hafif ve sadece sabahları görölmürken, hastalık ilerledikçe günün diğer saatlerinde de görölmeye başlar. Başlangıçta efor gerektiren ağır işlerde, daha sonraları günlük yaşantıda ortaya çıkan nefes darlığı vardır ve genellikle 50 yaş üzerinde semptomlar

daha da belirginleşir. Akut alevlenme dönemlerinde sigara dumanı, soğuk hava, mesleki gazlar ve tozlara maruziyet sonrası dispne artabilir (17).

2.1.8. Tanı yöntemleri

Kronik öksürük ve balgam çıkarma, dispne semptomları olan ve/veya risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan kişilerde KOAH düşünülmeli ve tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Spirometrenin olmadığı yerlerde nefes darlığı, öksürük, balgam ve ekspiryumda uzama bulguları gibi klinik özellikler önem kazanmaktadır (1,18).

2.1.8.1. Solunum fonksiyon testleri

KOAH'da solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılır. Spirometri, dispnesi olmasa da öksürük ve balgamı olan her hastaya yapılmalıdır (1).

Spirometrik sonuçlar, ölçümü yapılan kişinin cinsiyeti, yaşı ve boyuna göre uygun normal değerler kullanılarak, normalin veya beklenen değer yüzdesi (% beklenenin) şeklinde ifade edilir.

KOAH tanısında kullanılan spirometri ölçümleri şunlardır:

FEV1 (Forced expiratory volume), (Birinci saniyede çıkarılan zorlu ekspirasyon hacmi): Maksimum bir inspirasyondan sonra yapılan maksimum bir ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmidir. Akciğerlerin ne kadar hızlı boşalabildiğini gösteren bir ölçümdür ve hava yolu dinamiğini değerlendiren en yararlı testtir.

VC (Vital capacity), (Vital kapasite): Derin bir inspirasyon yapıldıktan sonra derin ekspirasyonla dışarı atılan maksimum hava hacmidir.

FVC (Forced vital capacity), (Zorlu vital kapasite): Derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir ekspiryumla çıkarılabilen hava hacmidir.

FEV1/FVC oranı: FVC'nin yüzdesi olarak ifade edilen FEV1, hava akımındaki sınırlanmanın klinik açıdan yararlı bir göstergesidir. Hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir.

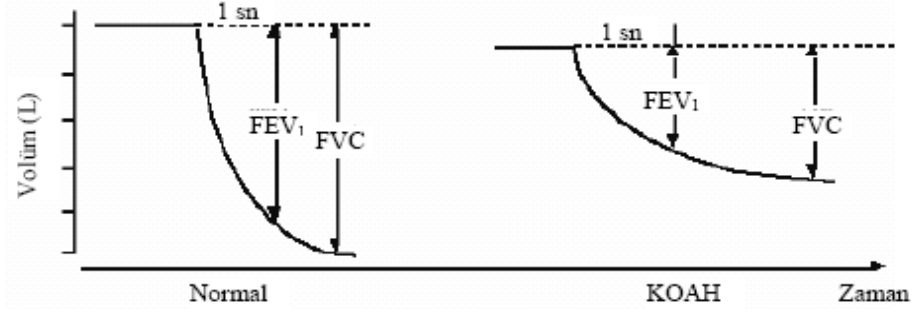
PEF (Peak expiratory flow), (Zirve ekspiratuar akım): Efora bağımlıdır ve akciğer fonksiyonunun kaba ölçümünü yapar. Ancak KOAH'da FEV1 kadar yararlı değildir ve tanı amaçlı kullanılmamaktadır.

FEF25 (Forced expiratory flow): FVC manevrası sırasında volümün %25'inin çıkarıldığı esnadaki akım hızı, trakea ve ana bronşlar gibi büyük hava yollarının akım özelliklerini yansıtır.

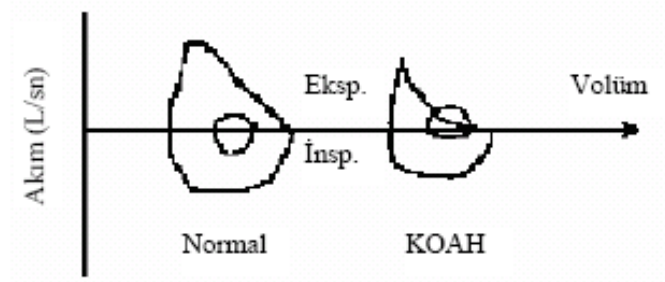
FEF50 ve FEF75: FVC manevrasında volümün %50'sinin ve %75'inin çıkarıldığı esnadaki akım hızını gösterirler. Küçük (periferik) hava yolları hakkında bilgi verirler.

FEF25-75 (Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı): Zorlu ekspirasyon sırasında volümlerin %25 ile %75'inin atıldığı dönemdeki ortalama akım hızıdır. Zorlu ekspirasyonun efora bağlı olmayan kısmı olduğundan küçük hava yolları obstrüksiyonunu belirleyen en hassas test olarak kabul edilir (19).

Zorlu ekspirasyondaki hava akım sınırlanması spirometre aracılığı ile, volüm-zaman eğrisi ve/veya akım-volüm eğrisi çizdirilerek ölçülür (Şekil 1 ve 2), (20).



Şekil 1. Obstrüktif hastalarda volüm-zaman eğrisinde FEV1 ve FVC'deki azalma.
(ekspirasyon akım hızı azalır, normale göre daha uzun bir sürede tamamlanır).



Şekil 2. KOAİ'da akım volüm halkasınının ekspirasyon kısmınının akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelmesi.

GOLD'da FEV1/FVC'nin erken obstrüksiyon göstergesi olduğu ve FEV1/FVC oranının %70'in altında olmasınının KOAİ tanısı için gerekli olduğu bildirilmiştir. FVC değeri VC'den daha düşük olabilir. Bunun nedeni zorlu manevra sırasında hava yollarının erken kapanmasıdır. Bu yüzden FEV1/FVC hava yolu obstrüksiyonu için daha hassas bir indekstir ve KOAİ'nin erken döneminde tanı kriteri olarak kullanılabilir. Daha ileri dönemdeki hastalık tanısı için ise FEV1 değerindeki düşme daha anlamlıdır (19, 21).

FEV1 kolay ölçülebilmesi ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla daha az değişiklik göstermesi nedeniyle, hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametredir. Bununla birlikte FEV1 genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıttığı için KOAİ'nin erken dönemlerinde hassas olmayabilir (21).

2.1.9. Evreleme

KOAH'ın evrelemesinde FEV1 ve FEV1/FVC oranı birlikte kullanılır. Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, semptomların ve hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti, atakların şiddeti ve sıklığı, komplikasyon varlığı, solunum yetmezliği, eşlik eden hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, uyku ile ilişkili hastalıklar vb.), hastanın genel sağlık durumu gibi faktörler etkilidir (1). Tablo 1'de KOAH evrelemesi sunulmuştur.

Tablo 1. Şiddete göre KOAH evrelemesi.

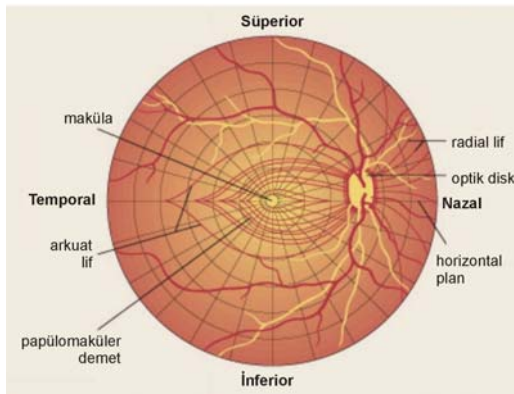
Evre	Özellikleri
Evre 0:Riskli Grup	·Normal spirometri ·Kronik semptomlar (öksürük ve balgam çıkarma)
Evre 1:Hafif KOAH	·FEV1 /FVC< %70, ·FEV1 ≥ %80 ((beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 2:Orta KOAH	·FEV1 /FVC< %70, ·%50≤ FEV1< %80 (beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 3:Ağır KOAH	·FEV1 /FVC< %70, ·%30≤ FEV1< %50 (beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 4:Çok ağır KOAH	·FEV1 /FVC< %70, ·FEV1<%30 (% beklenen değer) veya FEV1<%50 (% beklenen) olması+sağ kalp yetmezliği ve/veya solunum yetmezliği varlığı

2.2. RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI (RSLT)

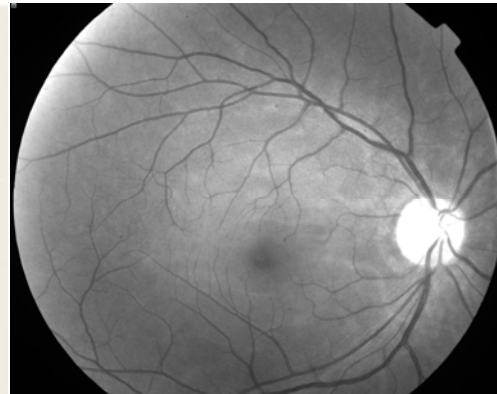
2.2.1. Anatomi

Retinanın en iç tabakasını oluşturan RSLT, yaklaşık 1-1.2 milyon retina ganglion hücre aksonları, destek hücreleri olan astrositler, retinal damarlar ve Müller hücrelerinin uzantıları tarafından oluşturulur. Aksonlar ile kan damarları arasında bulunan astrositler gerek köprü vazifesi görerek, gerekse içerdikleri glikojen depoları sayesinde aksonların beslenmesini sağlarlar. Ayrıca aksonlarla olan anatomik yakınlıkları sayesinde nöronal ileti esnasında açığa çıkan potasyumu reabsorbe ederek nöronal iletiyi düzenlerler (22).

Retinanın üst ve alt yarısındaki lifler horizontal orta hattı geçmezler ve birbirlerinden yatay bir hatla ayrılırlar. Maküladan gelen lifler horizontal yerleşim gösterirler ve optik sinire temporal taraftan giren papillomaküler demeti oluştururlar. Disk temporalinde papillomaküler demet periferinde kalan lifler ise demet üzerinden ark yaparak diske ulaştıkları için arkuat lifler olarak bilinirler. Diskin nazalinden gelen lifler ise yelpaze şeklinde direkt olarak optik diske ulaşırlar (22), (Şekil 3.a).



Şekil 3.a



Şekil 3.b

Şekil 3. Retina sinir lifi tabakasının normal anatomisi (a) (22), ve kırmızıdan yoksun ışıkla çekilen sağlıklı bir RSLT görünümü (b).

Skleral kanal 1.2 milyon sinir lifinin gözü terkettiği bir açıklıktır. Genellikle vertikal ekseninde oval olup çapı ortalama 1.75mm'dir. Skleral kanal çapı optik disk çapı ile yakından ilgilidir ve skleral kanalı küçük olan gözlerde (hipermetropik gözler) optik disk çapı küçük, büyük olanlarda ise (miyopik gözler) optik disk çapı büyüktür. Skleral kanal, içinde 200 - 400 delik olan bir seri bağ dokusu katmanları ile kaplıdır. Bu deliklerden retina sinir lifi demetleri geçer. Geniş deliklerden glokomatöz hasara en duyarlı olan geniş sinir lifleri geçmekte ve ileri derecede hasar olduğunda bu delikler yarık şeklinde görülmektedir. Optik sinir başı (OSB) ortasında, nöral doku ile doldurulmayan soluk çukurluk alanının büyüklüğü de optik disk büyüklüğü ile paralellik göstermektedir. Bu nedenle geniş fizyolojik çukurluk, skleral kanal büyüklüğü ile içinden geçen sinir lifi sayısı arasındaki uyumsuzluğun bir sonucudur. Bu çukurluğun çapı, genellikle çukur çapının disk çapına oranı (c/d) şeklinde belirtilir ve normal olarak 0.3 veya daha küçük olup, normal insanların sadece %2 sinde 0.7'nin üzerindedir. Bu oranın artması glokomatöz hasarın göstergesidir (23).

Retinanın değişik bölgelerinden gelen aksonların disk içindeki lokalizasyonu da farklılık göstermektedir. Periferik retinadan gelen uzun aksonlar disk rimine yakın ve derin olarak seyrederken, peripapiller kısa aksonlar diskin santraline yakın ve yüzeysel olarak uzanırlar (23). Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı “çift hörgüç” paterni gösterir. İki hörgücü kalın alt ve üst kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nazal ve temporal kadranlar oluşturmaktadır. RSLT kalınlığının, optik diskten uzaklaştıkça incelendiği, üst ve alt bölgelerde en kalın, temporal ve nazal bölgelerde ise ince olduğu, foveada ise ganglion hücreleri, RSLTve iç pleksiform tabakanın bulunmadığı gösterilmiştir (24). Yapılan bir çalışmada yaşla birlikte RSLT'nin incelendiğini ve yılda ortalama 5600 sinir lifi kaybı (%0.31) olduğu gösterilmiştir (25). Ayrıca miyopik gözlerde de refraksiyon kusurunun artmasıyla beraber RSLT değerlerinin azaldığı gösterilmiştir(26,27). Yapılan bir başka çalışmada glokomlu hastalarda

OCT ile RSLT ve OSB değerlendirilmiş ve glokomatöz hasarın değerlendirilebileceği gösterilmiştir (28).

2.2.2. RSLT analiz teknikleri

Optik sinir içindeki veya sinir lifi tabakasındaki akson miktarını tespit edebilen bir teknik henüz mevcut değildir, çünkü aksonların in-vivo olarak sayılabilmesi olanaksızdır. Bu nedenle günümüzde akson miktarı hakkında dolaylı bilgi veren indirekt ölçümlerin kullanılması gerekmektedir (22).

2.2.2.1. Fundus muayenesi

RSLT retinanın en iç tabakası olan iç sınırlayıcı membranın hemen altında bulunduğundan, daha öne odaklanan kısa dalga boylu ışığın kullanılmasıyla daha net görülebilir. Direkt oftalmoskopiyle veya 78 dioptri ya da 90 dioptri lens yardımı ile "slit" ışığı kullanılarak sinir lifi tabakasının görüntülenmesi mümkün olabilmektedir. Yeşil filtre kullanıldığında bu tabakanın görüntülenmesi kolaylaşmaktadır (22).

2.2.2.2. Fundus fotoğrafisi

Kırmızıdan yoksun monokromatik ışık ve siyah-beyaz film kullanılarak elde edilen fotoğraflama yöntemi, RSLT'nin görüntülenmesi için kullanılan ilk yöntemlerden birisidir. Çeşitli dereceleme sistemleri ile kayıp miktarı kantitatif olarak belirlenebilmektedir (29). Normal bir gözde RSLT, arkuat bölge de daha belirgin olmak üzere diske doğru ışınal tarzda uzanan, damarları örten çok ince çizgilenmeler şeklinde izlenmektedir (Şekil 3.b). Sinir lifi kaybı olan gözlerde beyaz çizgilenmeler olmayacağından bu bölgeler daha koyu renkte ve damarlar çıplak halde görülürler. RSLT defektleri fokal veya diffüz olabilmektedir ve fokal defektler daha erken dönemde saptanabilmektedirler.

Fotoğraflama tekniği ile RSLT inceleme yönteminin güvenilirliği, fotoğraf kalitesine göre değişmektedir. Fotoğraf kalitesi iyi olduğunda yöntemin duyarlılığı %80'e ve özgünlüğü %94'e kadar çıkmaktadır (30). Fakat tekniğin zahmetli olması, iyi dilate edilmiş bir pupil ve saydam bir optik ortam gerektirmesi, yorumun subjektif olması ve standardizasyon zorluğu gibi dezavantjları mevcuttur. Ayrıca deneyimli bir gözlemci için bile diffüz defektleri tespit etmek zordur.

2.2.2.3. Retina kontur analizi

Referans düzlemden retina yüzeyine olan mesafeyi ölçen objektif bir tekniktir. Retinal yüzeyin topografisi kesitsel görüntülerle üç boyutlu olarak elde edilebilir., Rodenstock OSB analizatörü, Heidelberg retina tomografisi (HRT) ve topografik tarayıcı sistem (Top SS) olmak üzere üç farklı tip tarayıcı laser oftalmoskop (SLO) mevcuttur. Bu analizatörlerle retina konturu üç boyutlu olarak görüntülenebilir (31-34).

SLO nokta aydınlanması-nokta algılaması (spot illumination-spot detection) prensibine göre çalışır. Bu yöntemde retinada sadece bir nokta aydınlatılır (spot illumination) ve sadece bu sahadan gelen görüntüler toplanır (spot detection). Bu sayede fokal olmayan tekniklerden daha iyi seviyede bir kontrast elde edilir. Konfokal görüntüleme bir fokal planda tek bir görüntü elde eder, diğer bir deyişle x-y ekseninde iki boyutlu bir görüntü alır. Birbirini izleyen doku derinlikleri taranarak, elde edilen kesitler üst üste getirilir ve böylece retinanın üç boyutlu görüntüsü elde edilir.

Bu teknik referans düzlemine ihtiyaç gösterir. Retina yüzeyinin altında bir referans düzlemi seçilir ve düzlemin üzerindeki peripapiller retinanın yüksekliği ölçülür. Teorik olarak bu ölçüm RSLT kalınlığı ile orantılıdır. HRT'de 670 nm, Top SS'de 780 nm dalga boyuna sahip diod laser kullanılmaktadır (32,35).

Ölçüm süresi 1-1.5 sn. kadar azdır ve pupil dilatasyonu gerektirmez. Çok yoğun olmadıkça ortam opasitelerinden etkilenmez. Ölçümlerin tekrarlanabilirliği yüksektir (36).

Farklı referans noktası kullanmaları nedeniyle alınan sonuçların rölatif ölçümler olması ayrıca aksiyel rezolüsyonlarının 300 μ ile sınırlı olması yeni yöntem arayışlarının sürmesine neden olmuştur.

Son yıllarda geliştirilen iki yeni RSLT görüntüleme yöntemiyle, RSLT kalınlığı ve hacminin kantitatif olarak ölçülmesi, erken RSLT defektlerinin tespiti ve takibi mümkün olmaktadır. Bunlar tarayıcı laser polarimetre (Sinir Lifi analizatörü-NFA) ve OCT sistemidir (24,37-39).

2.2.2.4. Sinir lifi analizatörü (Nerve fiber analyzer-NFA)

NFA (Tarayıcı laser polarimetre), OSB'nın topografik analizi için kullanılan SLO'nun modifikasyonu ile RSLT kalınlığının kantitatif ölçümü için geliştirilmiş nonkontakt tanı cihazıdır.

RSLT ganglion hücre aksonlarının mikrotübüllerinden oluşur. Bu mikrotübüller birkaç nanometre çapındadırlar ve özel bir dizilim halinde yerleşmişlerdir. Bu onlara 'birefringence' (çift kırıcılık) olarak da bilinen farklı bir özellik kazandırmaktadır. Bu fiziksel özellikteki ortamdan geçen polarize ışınlar, ortamın kalınlığı ile orantılı olarak ölçülebilen bir faz farkına uğrarlar. Bu farka gecikme (retardasyon) denir. Bir başka deyişle; sinir lifi tabakasından dönerken daha yavaş olan ışık dalgası, daha hızlı olana göre bir gecikme göstermekte, bu gecikme miktarı polarimetre tarafından ölçülmekte ve RSLT kalınlığı hakkında direkt bilgi vermektedir (40).

Işık kaynağı olarak 780 nm dalga boyunda polarize diod laser kullanılmakta böylece daha uzun dalga boyu ile özellikle peripapiller bölgede kalın olan RSLT'nin tamamen

geçilmesi hedeflenmektedir. Bu ışık, RSLT'yi geçerek derin retinal tabakalardan yansıtılmakta, geri dönen polarize ışın algılanarak dijitalize edilmekte ve video görüntüsü haline getirilmektedir. Cihaz, 65.536 (256x256) retinal noktadan ölçüm yapabilmekte ve 10x10, 15x15 veya 20x20 derecelik alanları 0.7 saniyede tarayabilmektedir. RSLT kalınlığı 15 µ'luk rezolüsyonda saptanmakta ve kalınlık dağılımı 15 sn içinde bilgisayar aracılığı ile renklendirilmiş harita şeklinde elde edilmektedir (38).

Weinreb ve ark. (37) 1990 yılında, kornea ve lensi çıkarılmış maymun gözlerinde RSLT kalınlığını histopatolojik olarak ölçmüşler ve bir derecelik gecikmenin yaklaşık 7.4 µ RSLT kalınlığına karşılık geldiğini göstermişlerdir.

Bu ölçümler ile, retardasyonu gösteren elipsometre ile alınan ölçümler arasında mükemmel bir korelasyonun olduğunu gösterilmesi (37), intakt insan gözlerinde de bu ölçümlerin yapılabileceğini düşündürmüştür. Ancak, gözdeki diğer dokularda da, özellikle kornea ve lenste, bu dokuların lifsel yapıları nedeniyle ışığın polarizasyon durumunu değiştirerek retardasyon ölçümlerini etkileyecek özellikler vardır (38). Bu sebeple cihaza ön segment kompanzatorü eklenmiştir.

NFA ile retardasyonun ölçülmesi referans planı gerektirmemektedir ve gözün büyütme etkilerinden bağımsızdır. Bu teknik ile hızlı ve objektif olarak bilgi elde edilebilmekte ve dilate pupillaya ihtiyaç duyulmamaktadır.

Cihazın in-vivo şartlardaki duyarlılığını, güvenilirliğini ve ölçümlerin tekrarlanabilirliğini belirlemek için yapılan ilk klinik çalışmalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir (38). Daha sonra yapılan bir çalışmada in-vivo olarak elde edilen NFA retardasyon ölçümleri, histolojik RSLT kalınlık ölçümleri ile karşılaştırılmıştır (41). Ölçümler arasındaki korelasyon iyi olmakla beraber ($r=0.70$) daha önce maymun gözlerinde, kornea çıkarılarak yapılan ölçümlerde gösterilen korelasyondan ($r=0.83$) daha düşük olarak bulunmuştur. Bunun en önemli nedeni ise korneanın yerinde bırakılması olarak gösterilmiştir (41). Bu nedenle korelasyon, aynı

zamanda cihazın korneal kompanzasyon kapasitesinin de bir göstergesidir. Dreher ve ark. (38) normal insanlardaki RSLT retardasyon ölçümlerinde karakteristik “çift hörgüç” paterni görüldüğünü bildirmişlerdir. Birinci ve ikinci hörgüçler üst ve alt bölgeleri, aradaki vadiler ise nazal ve temporal bölümleri temsil etmektedir.

NFA'nın yeni versiyonu olan NFA-II'nin NFA-I'den farkı aynı kullanıcıda ve kullanıcılar arası görüntü alma farklılığını azaltması ve nazal bölgenin referans bölgesi olarak kullanım ihtiyacını ortadan kaldırmasıdır.

NFA'nın en yeni versiyonu olan NFA-GDx sisteminde ise tüm segmentlerde ölçüm yapılmakta ve alınan değerlerin yaşa göre normal değerler ile karşılaştırılmak suretiyle normal, sınır değerde veya normalin dışında olduğu belirtilmektedir (24). Tüm bu değişikliklerle cihazın RSLT'deki erken değişiklikleri saptamada güvenilirliği giderek artmaktadır.

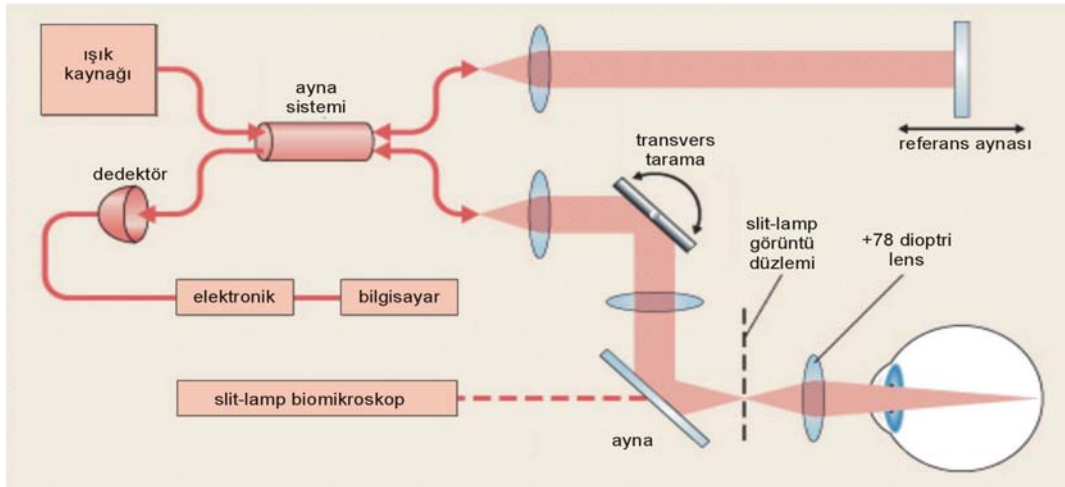
Bozkurt ve ark. NFA ile glokomlu ve oküler hipertansiyonlu hastalarda RSLT kalınlığını değerlendirdikleri çalışmada glokomlu hastalarda belirgin incelmeye görülmüş (42). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada glokomun erken dönemlerinde görme alanı testinden daha hassas bir şekilde RSLT'deki azalmayı tespit edebilebilmiştir (43).

2.2.2.5. Optik koherens tomografi (OCT)

OCT, dokuların kesitsel görüntülenmesinde yüksek çözünürlük sağlayan, non-invaziv ve non-kontakt bir yöntemdir. Görüntülemenin fiziksel temeli çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansıma farklılıklarına dayanmaktadır.

OCT tekniği ile ilgili ilk çalışma 1991'de “Science” dergisinde yayınlanmıştır (44). Oftalmoloji alanında OCT kullanılarak yapılan ilk klinik çalışmalar ise Schuman ve ark. tarafından 1995'de yayınlanmıştır (44). İlk ticari cihaz 1996'da “Humphrey Zeiss” firması tarafından geliştirilmiştir.

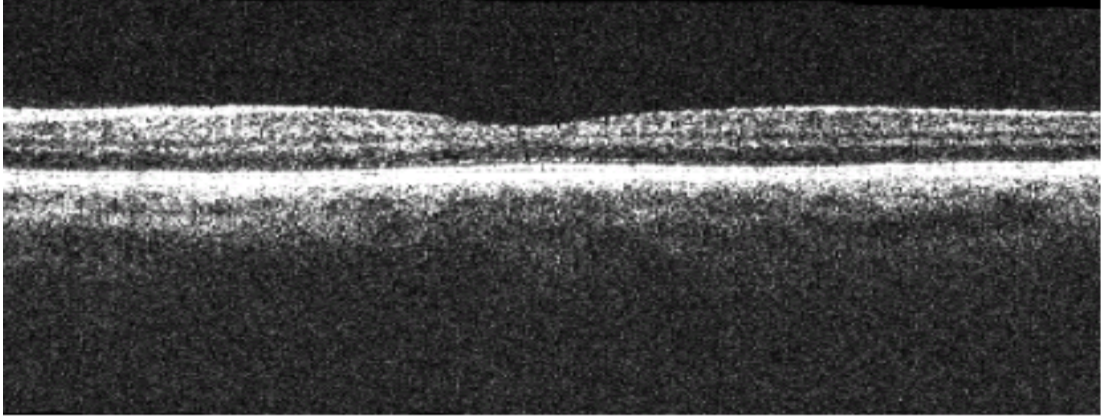
OCT, biyolojik dokulardan mikron çözünürlükte tomografik kesitler almak için kullanılan bir görüntü tekniğidir. Bir diğer anlamda optik biyopsi yöntemidir. Görüntü almak için bir B tarama ultrason (USG)'da ses kullanılırken, OCT'de ışık kullanılmaktadır. USG, 10 MHz lik aygıtlardır ve 150 μ 'luk çözünürlük sağlar (45). Ultrasonografide, yansıtan bir nesneden geriye dönen ses dalgalarındaki gecikme zamanı ölçülerek değerlendirme yapılırken, OCT'de düşük koherensli (eşvreli) bir interferometre aracılığıyla geriye yansıyan ışık dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür. Görüntü elde etmek için bu aletin içinde, ışık kullanarak yüksek çözünürlükte zaman ve uzaklık ölçümü yapabilen düşük eşvreli Michalson interferometresi mevcuttur. Bu aygıt giden ışığın ikiye ayrılmasını ve dönen ışıkların birleşmesini sağlar. Bir ışın referans kola yöneltilir ve çevirici referans ayna tarafından yansıtılır. Diğer ise, örnek koluna yöneltilir ve doku örneğine yansıtılır. Geri yansıtılan ışınlar ışın ayırıcıda birleşir ve dedektöre yöneltilerek ölçülür (45), (Şekil 4).



Şekil 4. OCT'nin şematik yapısı (44).

OCT cihazında ışık kaynağı olarak 830 nm dalga boyuna ve 750 μ W güce sahip süperluminesan diod ışığı kullanılır. Bu kısa koherens uzunluğuna sahip diod ışığı, OCT görüntüleme sisteminin ideal longitudinal rezolüsyonunu sağlamaktadır. Bu rezolüsyon deneysel olarak havada 14 μ olarak tanımlanmıştır ve hava ile dokular arasındaki refraktif

indeks farkı göz önüne alındığında retina için 10 μ 'luk bir rezolüsyona işaret etmektedir. Sistem standart bir slit-lamp biomikroskopa uyarlanmıştır. Cihaz içindeki 78 dioptrilik bir lens sayesinde gelen ışınlar retina üzerinde odaklanır (Şekil 4). İncelenen göz ya cihaz içindeki bir ışığa baktırılarak sabitleştirilir veya bu gözde görme çok düşükse diğer göz dışarıdaki bir ışığa yönlendirilir. Taranan retina alanı aynı anda bir kızılötesi videokamera ile izlenebilir. OCT'de kullanılan ışık monokromatik olduğundan elde edilen görüntü gri skala üzerinde siyah-beyaz olarak görülür. Vitreus, humör aköz gibi düşük yansıtıcı yapılar siyah renkte; fotoreseptörler gibi orta derecede yansımali yapılar gri renkte; RPE, RSLT gibi aşırı yansıtıcı yapılar beyaz renkte görülür (46,47), (Şekil 5).

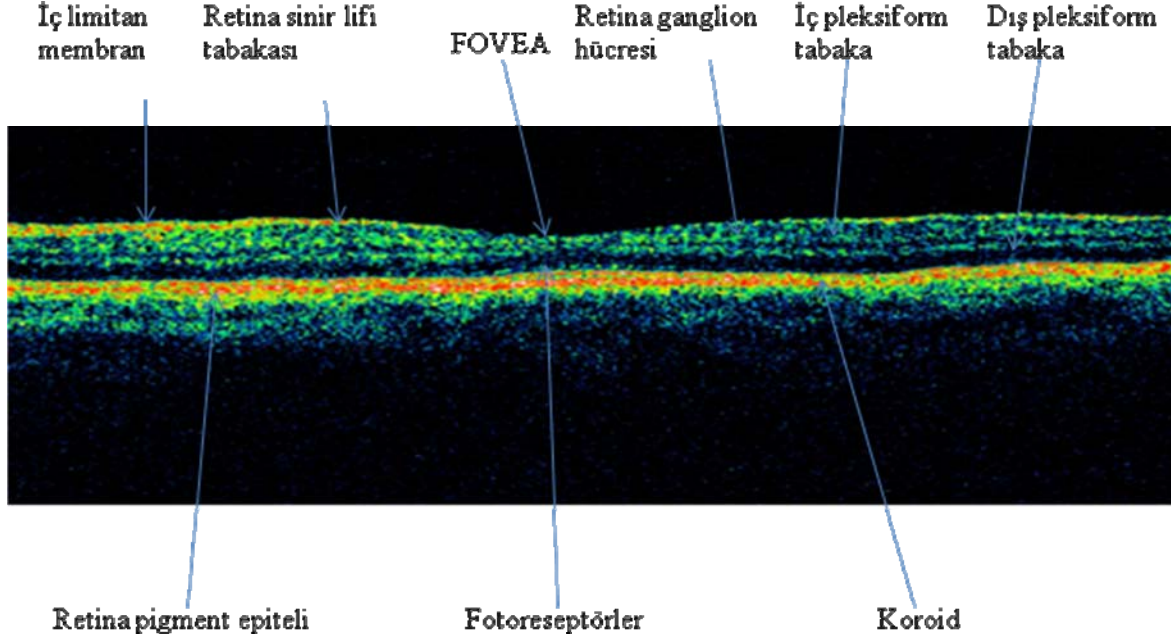


Şekil 5. OCT'de gri skala.

Gri skalada değerlendirilen dokular bir bilgisayar programı yardımıyla renkli optikal koherens tomografi görüntülerine dönüştürülür. Renklendirme sonucu beyaz alanlar sarı ve kırmızı, gri alanlar mavi, siyah alanlar ise lacivert-siyah olarak görülür (44).

OCT'de retina katmanları özelliğine bağlı olarak değişik renk skalası ortaya çıkmaktadır. Yüksek oranda aksonal uzantılar içeren RSLT ve pleksiform tabakası ışığı kuvvetle yansıtıkları (hiperreflektif) için kırmızı renkte temsil edilirken, RPE tabakası da içinde yüksek oranda melanin bulunması nedeniyle aşırı yansımaya sebep olur ve kırmızı görülür. Diğer taraftan koryokapillaris içindeki hemoglobin yüksek yansımaya yaptığından, RPE

gibi birbirine karışmış kırmızı renkte izlenir. Daha az reflektif tabakalar yeşildir. RPE'nin yüksek emilirliliği nedeniyle tabakaya pek fazla ışık giremez ve görüntüleme zorlaşır (46), (Şekil 6).



Şekil 6. OCT'de renkli skala.

OCT'de tüm imajlar ultrasonografide olduğu gibi A-tarama görüntülerin transvers ekseninde birleştirilmesi ile oluşan B-tarama görüntülerden elde edilir. Yeni versiyon OCT cihazlarında yaklaşık 3.5 sn içinde 500 A-tarama görüntü oluşturulabilmektedir. Veriler toplandıktan sonra artefaktlar temizlenir, dijital bir filtre ile benekli görüntü azaltılır ve görüntü pürüzsüz hale getirilir (45). OCT ile B-tarama görüntüleri dışında, topografik haritalar da elde edilebilir (48).

2.2.2.5.1. OCT ile RSLT kalınlığının ölçülmesi

OCT cihazı ile retinanın herhangi bir bölgesindeki toplam retina veya sadece sinir lifi tabakasının kalınlığını hassas bir şekilde ölçmek olasıdır. Cihaz, istenilen retina bölgelerinde istenen sayıda A-taramalar yapmaktadır. Bunu takiben uygun bellek sayesinde bu A-taramalar birleştirilerek farklı boyutlarda çizgisel ve geometrik şekiller biçiminde B-taramalar elde

edilmektedir. Daha sonra elde edilen bu şekiller üzerinde özel algoritmalar kullanılarak toplam retina ve RSLT kalınlıkları otomatik olarak hesaplanabilmektedir. Ölçülen kalınlık değerleri cihazın veri tabanında bulunan normal değerler ile karşılaştırılır (48).

Peripapiller RSLT kalınlık ölçümünde, tarama çemberinin çapının değiştirilmesinin elde edilen ölçümleri etkilemesi nedeniyle farklı çaptaki çemberlerle tarama yapılması pratik değildir; elde edilen ölçümler için bir nomogram oluşturulması ve incelenen gözün normal popülasyonla kıyaslanabilmesi için sabit bir tarama çapının kullanılması gerekmiştir. Schuman ve ark. 3.4 mm'yi önermişler ve bu genel kabul görmüştür (47).

Bunun nedeni toplumda optik disk çapının 0.8 ile 2.8 mm arasında olması (nadiren 3 mm'nin üzerindedir) ve peripapiller atrofi ya da disk-retina sınırındaki pigmentasyonun ölçümleri etkilemesini önlemektir (49).

Elde edilen tomogram açılmış görünümündedir ve optik disk çevresinde saat yönündeki taramayı temsil etmektedir. İnferotemporal ve süperotemporal sinir lifi demetleri lokalize kalınlaşmalar olarak tomogramda dikkat çekmektedir (Şekil 7). Optik sinirden uzaklaştıkça yani tarama halkasının çapı arttıkça demetler daha diffüz hale gelmektedir ve bu bulgular normal anatomi ile son derece uyumludur (45).

Yeni versiyon OCT cihazlarından birisi olan Stratus OCT (OCT-3) ile RSLT kalınlığı iki farklı protokol ile ölçülebilir. Birincisi "Fast RNFL protokolü" olup her birinde 256 A-tarama bulunan ardışık üç çember, yaklaşık 1.92 saniyede taramayı gerçekleştirir. İkincisi "Regüler RNFL protokolü" dür. Bu protokole ise her birinde 512 A-tarama bulunan ardışık olmayan üç farklı çember, toplam 3.84 saniyede ölçümü gerçekleştirir. Yapılan araştırmalar fast ve regular protokoller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermiştir, bu nedenle süre açısından daha avantajlı olan fast protokol altın standart olarak kabul edilip nomogramlar ona göre oluşturulmuştur (50).

Diyabetes mellituslu hastalarda OCT ile yapılan çalışmalarda RSLT'nin erken diyabetik dönemden itibaren incelenmiş olduğu (51), ayrıca diyabetik retinopatinin şiddeti ile de RSLT'de azalma gösterilmiştir (52). Tip I diyabetes mellituslu hastalarda da yapılmış çalışmalarda RSLT'de anlamlı incelmeye tespit edilmiştir (53,54). Kargı ve ark.'nın (55) kronik hipoksi ile seyreden obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda OCT ile yaptıkları çalışmada RSLT'de hastalığın şiddeti ile korele azalma tespit etmişlerdir.

2.2.2.5.2. RSLT kalınlığının değerlendirildiği OCT örnekleri

OCT-3 ile RSLT kalınlığı ölçümleri üç farklı şekilde yapılabilir.

A. RSLT kalınlık analizi (RNFL thickness)

Bu analiz yöntemi ile RSLT kalınlığı kadran olarak (üst, nazal, alt, temporal) veya saat kadranı şeklinde (1-12) otomatik olarak hesaplanmaktadır.

B. Ortalama RSLT kalınlık analizi (RNFL thickness average analysis)

OCT-3 ile aynı ölçüm için başka bir RSLT analiz çıktısı almak mümkündür. OCT-3'ün OCT-1'den en önemli avantajı normal veri tabanı içermesidir. Bir önceki çıktıda olduğu gibi kadran ortalamalarını gösterir, bununla birlikte RSLT kalınlığı ile ilişkili OCT parametrelerini de içerir. Bu çıktı ile iki göz arasındaki simetri de değerlendirilebilir (Şekil 7).

C. Ardışık RSLT kalınlık analizi (RNFL thickness serial analysis)

RSLT kalınlığının farklı tarihlerde yapılmış ölçümlerinin karşılaştırıldığı, sinir lifi kalınlığının zaman içinde değişimini gösteren analiz yöntemidir.

STRATUS OCT
RNFL Thickness Average Analysis Report - 4.0.2 (0056)

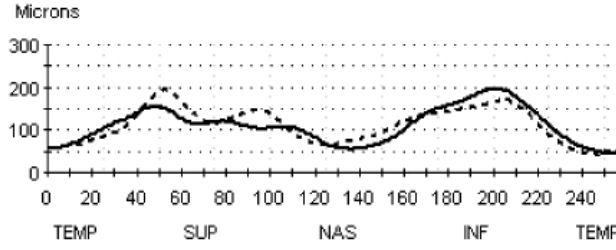
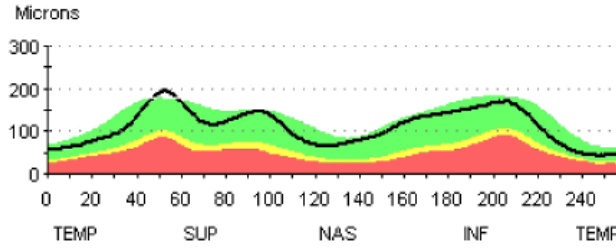
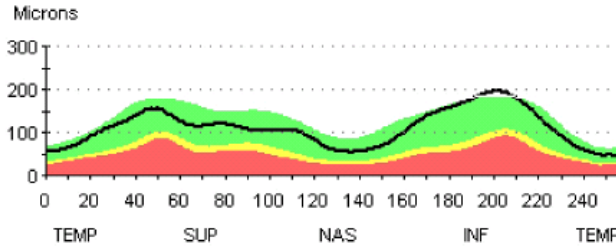


DOB: 8/31/1958, ID: 182458, Female

Scan Type: Fast RNFL Thickness (3.4)

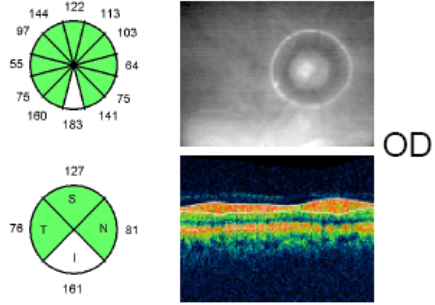
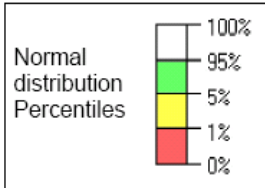
Scan Date: 8/31/2009

Scan Length: 10.87 mm

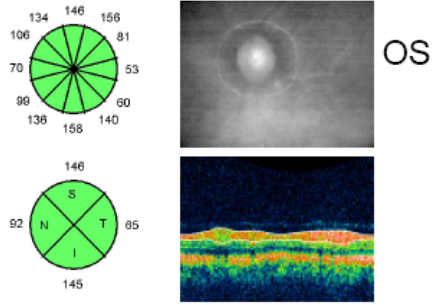


— OD - - - - OS

OD	Scans used	1, 2, 3
OS	Scans used	1, 2, 3



Signal Strength (Max 10)	10
--------------------------	----



Signal Strength (Max 10)	10
--------------------------	----

	OD (N=3)	OS (N=3)	OD-OS
lmax/Smax	1.26	0.88	0.39
Smax/lmax	0.79	1.14	-0.35
Smax/Tavg	2.05	3.00	-0.95
lmax/Tavg	2.59	2.62	-0.04
Smax/Navg	1.92	2.11	-0.19
Max-Min	149.00	150.00	-1.00
Smax	155.00	193.00	-38.00
lmax	196.00	169.00	27.00
Savg	127.00	146.00	-19.00
lavg	161.00	145.00	16.00
Avg.Thick	111.20	111.59	-0.38

Şekil 7. Sağlıklı bir olgunun Stratus OCT ile alınan ortalama RSLT kalınlığını gösteren analiz örneği.

2.2.2.5.3. OCT'nin avantajları

A. OCT ile retinanın direkt kesitsel görüntüsü oluşturulduğundan, RSLT kalınlığının ölçümü için referans düzlemine gereksinim yoktur (56).

B. OCT ile alınan ölçüm gözün kırıcılığındaki değişikliklerden, nükleer skleroz ve benzer ortam kesifliklerinden, gözün aksiyel uzunluğundan etkilenmez (56).

2.2.2.5.4. OCT'nin dezavantajları

A. Arka kapsüler ve kortikal kataraktlar OCT ile kaliteli görüntü alınmasını güçleştirirler (45).

B. Cihaz aksiyel yöndeki hareketleri düzeltir; ancak transvers hareketi düzeltme yeteneğine sahip değildir (45).

C. Fiksasyon yapamayan hastalarda tarama sonuçları ancak optimale yakındır (45).

2.2.2.5.5. OCT'nin doğruluk ve çözünürlüğü

OCT ile elde edilen morfolojik bulguların histopatolojik verilerle çok iyi bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. İn-vitro olarak insan kadavra gözlerinde yapılan çalışmalar yüksek bir doğruluk oranı göstermiştir (36). İlk çıkan OCT cihazlarının çözünürlüğü yaklaşık 10-14 μ düzeylerinde iken, özellikle retinanın laminar yapısına paralel T-tarama yapabilen yeni nesil OCT cihazlarında çözünürlük 8-10 μ düzeyindedir.

2.2.2.5.6. OCT ölçümlerinin tekrarlanabilirliği

Schumann ve ark. (47) 21 gözde 5 kez tekrarlanan ölçümlerde sinir lifi kalınlığının ölçümünde yüksek tekrarlanabilirlik bildirmişlerdir.

Budenz ve ark. (57)'nin çalışmalarında ise normal bireylerde ortalama RSLT kalınlığı için, ölçümler arası değişkenlik 3.5 μ olarak bulunmuş olup, değişkenlik %5'in altındadır.

Aynı çalışmada ölçümler arası değişkenlik glokom hastaları arasında biraz daha fazladır. Ortalama kalınlık için bu değer 5.5 μ olup değişkenlik en yüksek 13.8 μ ile nazal kadranda bildirilmiştir.

2.2.2.5.7. OCT'nin duyarlılık ve özgünlüğü

Budenz ve ark. (58)'nin çalışmalarında seçilen kritere göre duyarlılık %83-89, özgünlük %92-100 arasında bulunmuştur. Pieroth ve ark. (59) ise OCT ile fokal defektleri %65 duyarlılık ve %81 özgünlük ile gösterebilmişlerdir, (duyarlılık: pozitif olarak tanımlanan ölçümün gerçekte ne kadar doğru olduğunu ifade eder, özgünlük: negatif olarak tanımlanan ölçümün ne kadar doğrulukta olduğunu ifade eder).

2.2.2.5.8. OCT'nin diğer kullanım alanları

OCT ile kornea kalınlığını ölçmek ve kornea epiteli de dahil olmak üzere yüzey profilini görüntülemek mümkündür. Ayrıca ön kamara derinliği, ön kamara açısı ve iris kalınlığı ölçülebilir. Optik diskten seri radyal tomogramlar alarak, optik sinir başının topografik ölçümünü yapabilir. Ayrıca yaşa bağlı maküla dejeneresansı, koroidal neovasküler membran, damarsal retina hastalıkları, diabetik retinopati, maküla deliği, yalancı delik, vitreomaküler traksiyon sendromu, santral seröz koryoretinopati ve diğer maküla hastalıklarının tanısında, takibinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Nisan-Eylül 2009 tarihleri arasında KOAH tanısı konulan veya KOAH tanısıyla takibi yapılan 30 KOAH'lı olgu ile 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmada olguların:

- a) Snellen eşeli kullanılarak düzeltilmiş görme keskinlikleri kaydedildi.
- b) Ön segmentleri biyomikroskopik olarak (Nikon FF-3) olarak değerlendirildi.
- c) Göz içi basınçları pnömotometre (Canon TX-F) ile ölçüldü.
- d) Gonyoskopik muayeneleri (Goldmann 3 aynalı lensi) yapıldı.
- e) Görme alanı muayeneleri (Humphrey Field Analyzer 750i) yapıldı.
- f) Tropikamid %0.5 (Tropamid, Bilim İlaç San. ve Tiç. A.Ş.) damlatılıp 30 dakika sonra fundoskopik muayene +78 D nonkontakt lens ile fundus organik lezyon açısından detaylı olarak tarandı.

Aşağıdaki kriterlere sahip olgular çalışma dışı bırakıldı.

- a) Geçirilmiş göz içi cerrahisi
- b) Göze travma öyküsü
- c) Üveit öyküsü ve/veya muayene sırasında üveit bulgusu tespit edilenler
- d) Glokom öyküsü
- e) +4 D üzerinde hipermetropi ve/veya -5 D üzerinde miyopi olması
- f) 45 yaş altında olması
- g) Diabetik retinopati mevcudiyeti
- h) Akciğer kanseri olması.

Muayene sonuçlarına göre aşağıdaki kriterleri sağlayan olgulara Stratus OCT-3 Fast RNFL protokolü ile ölçümleri yapılarak çalışmaya dahil edildiler.

1) Ön segment muayenesinde korneada ve lenste görüntü alınmasını engelleyecek bir opasitenin olmaması,

2) Oftalmoskopik muayenede, OSB, maküla, ve damarsal yapıların normal görünümde olması, peripapiller koroid atrofisinin bulunmaması.

Buna göre çalışmaya dahil edilen olgular 2 grupta incelendi.

KOAH grubu: Olguların Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından evre III, IV KOAH tanısı almış ancak oftalmolojik muayene yapılabilecek durumdaki 45 yaş üzerindeki hastaların sağ gözleri dahil edildi.

Kontrol grubu: 45 yaş üzerinde ve her iki gözde oftalmolojik muayenede patoloji saptanmayan ve bilinen sistemik hastalığı olmayan 30 olgudan oluşturuldu. Bu grupta bulunan olguların sağ gözlerinden alınan ölçümler değerlendirildi.

Pupila tropikamid %0.5 ile dilate edildikten sonra, optik koherens tomografi [(OCT-3), (Stratus OCT) Carl Zeiss Meditec, Inc.,CA] kullanılarak RSLT kalınlığı ölçüldü. Ölçüm için “Fast RNFL protokolü” kullanıldı. Bu protolde, 3.46 mm’lik tarama çapına sahip halka optik disk merkezine yerleştirilip her birinde 256 A-tarama bulunan ardışık üç çember, yaklaşık 1.92 saniyede taramayı gerçekleştirmektedir (Şekil 7).

Tüm ölçümler prospektif olarak tek bir hekim tarafından yapıldı (M.T.). Bu esnada hastanın başının dik ve aynı pozisyonda olmasına özen gösterildi. Her göz için üçer ölçüm alındı. Ölçümlerden sinyal gücü 5’in altında olmamak şartıyla en iyisi analiz için kullanıldı. Bütün gözler için hem ortalama RSLT, hem de dört kadrana (üst, nazal, alt, temporal) ait RSLT kalınlıkları mikron olarak saptandı.

Olgulardan elde edilen veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 13.0 Windows paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı bulgular, ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırma için Student-t testi, refraksiyon değerlerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplara göre cinsiyet dağılımı için ki-kare testi kullanıldı ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. RNFL üzerine etkili olabilecek faktörlerin tespiti için lojistik regresyon analizi uygulandı. Olguların hastalık ve tedavi sürelerinin RSLT değerleri ile korelasyonunu belirlemek için, Pearson korelasyon testi kullanıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

Yaşları 53-70 yıl arasında değişen 30 ağır ve çok ağır KOAH olgusunun yaş ortalaması 59.93±5.22 yıl ve yaşları 42-67 yıl arasında değişen kontrol grubundaki 30 olgunun yaş ortalaması 57.20±6.24 yıl idi. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.07), (Tablo 2).

KOAH olgularınının 4'ü (%13.3) kadın, 26'sı (%86.7) erkekti. Kontrol grubunun 9'u (%30.0) kadın, 21'si (%70.0) erkekti. Cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.11), (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.

	KOAH (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P
Yaş (yıl) (ort±SD)	59.93±5.22	57.2±6.24	0.07
Cinsiyet(n, %)			
Kadın	4 (%13.3)	9 (%30.0)	
Erkek	26 (%86.7)	21 (%70.0)	0.11

4.2. Olguların göz muayene bulguları

Olguların göz içi basınç (GİB) ve refraksiyon dağılımı tablo 3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 3) KOAH'lı olguların göz içi basıncı ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.17). KOAH'lı olguların refraksiyon değerleri (SE) ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0.042).

Tablo 3. Olguların göz muayene bulguları.

	KOAH Grubu (Ort±SD) minimum-maksimum medyan	Kontrol Grubu (Ort±SD) minimum-maksimum medyan	P
GİB(mmHg)	14.23±3.19	15.27±2.57	0.17
Refraksiyon (SE) (D)	-3.00- 2.25 0.00	-1.00- 2.50 0.376	0.042

4.3. Olguların RSLT değerleri

Olguların gruplara göre RSLT değerleri ve istatistikleri ayrıntılı olarak tablo 4'te verilmiştir. Ortalama RSLT değerleri KOAH grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kalın bulundu ($p<0.001$). KOAH grubunda üst kadran ve temporal kadran RSLT değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.013$, 0.044). KOAH grubundaki nazal kadran ve alt kadran RSLT değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmadı (sırasıyla, $p=0.173$, 0.561), (Tablo4).

Tablo 4. Olguların RSLT değerleri.

RSLT kalınlığı, μm	KOAH Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	P
Üst	141.07±18.18	130.17±14.78	0.013
Nazal	85.50±25.63	77.93±15.60	0.173
Alt	143.23±16.62	141.17±9.96	0.561
Temporal	88.37±23.12	78.30±13.62	0.044
Ortalama RSLT	114.52±7.70	106.87±5.44	0.00

4.4. Olguların RSLT değerlerinin KOAH evresine göre değerlendirilmesi

Olgular, hastalığın evresine göre gruplandırıldığında evre IV KOAH grubunda ortalama RSLT değerleri, evre III KOAH grubuna göre daha kalın bulundu ancak fark anlamlı değildi ($p=0.39$), (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların RSLT değerlerinin KOAH evresine göre değerlendirilmesi.

	Evre III KOAH (n=5) (%16.67)	Evre IV KOAH (n=25) (%83.33)	p
RSLT (μm), (ORT \pm SD)	111.76 \pm 4.70	115.07 \pm 8.13	0.39

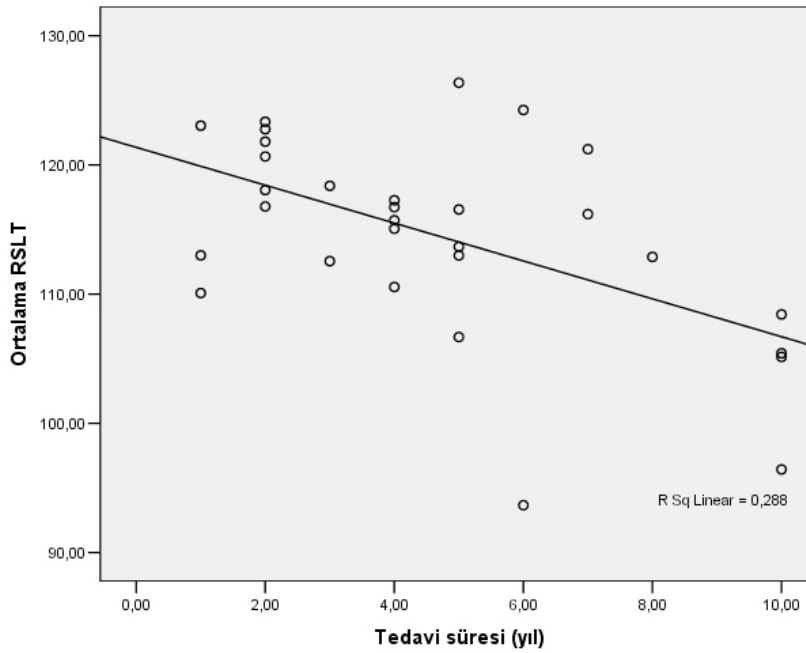
4.5. Olguların hastalık ve tedavi sürelerinin RSLT zerine etkisi

Olguların RSLT değerleri ile hastalık süresi (10.43 \pm 9.18 yıl) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, üst kadrana ait RSLT kalınlığının hastalık süresi ile azaldığı saptandı (Pearson=-0.375, $p<0.05$). Diğer kadrans ve ortalama RSLT değerlerinin hastalık süresi ile korelasyonu görülmedi. Tedavi süresi (4.67 \pm 2.82 yıl) ile ortalama RSLT kalınlığının azaldığı görüldü (Pearson =-0.537, $p<0.0012$), (Grafik 1). Ancak kadranslara göre değerlendirildiğinde, tedavi süresi ile RSLT ilişkisi bulunamadı (Tablo 6).

Tablo 6. Olguların hastalık ve tedavi sürelerinin RSLT üzerine etkisi.

RSLT kalınlığı(μm)	Hastalık Süresi (Ort \pm SD) (yıl) (10.43 \pm 9.18)		Tedavi Süresi (Ort \pm SD) (yıl) (4.67 \pm 2.82)	
	Pearson	p	Pearson	P
Üst	-0.375	0.041	-0.337	0.069
Nazal	0.046	0.808	-0.082	0.668
Alt	0.110	0.564	-0.279	0.135
Temporal	-0.087	0.646	-0.157	0.407
Ortalama RSLT	-0.184	0.331	-0.537	0.002

Grafik 1. Ortalama RSLT ile tedavi süresi arasındaki ilişki.



4.6. Olguların solunum fonksiyon testleri ile RSLT ilişkisi

Olguların yalnız 13'ü (% 43.33) solunum fonksiyon testine uyum sağlayabildi. FEV₁ (49.77 \pm 12.74) ile ortalama RSLT ve tüm kadranslara ait RSLT değerleri arasında korelasyon bulunmadı (Tablo 7).

Olguların FEV₁/FVC (55.92±17.39) ile üst kadran RSLT değerleri arasında yüksek negatif korelasyon saptandı (Pearson=-0.760, p=0.003), ancak diğer kadrantlar ve ortalama RSLT değerleri arasında korelasyon görülmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların solunum fonksiyon testleri ile RSLT ilişkisi.

RSLT kalınlığı(µm)	FEV1 (n=13) (Ortalama±SD) minimum-maksimum 49.77±12.74 29-78		FEV1/FVC (n=13) (Ortalama±SD) minimum-maksimum 55.92±17.39 40-76	
	Pearson	p	Pearson	p
Üst	-0.209	0.494	-0.760	0.003
Nazal	-0.110	0.720	0.113	0.712
Alt	-0.368	0.216	0.230	0.450
Temporal	0.373	0.210	-0.125	0.684
Ortalama RSLT	-0.103	0.738	-0.441	0.132

4.7. Olguların diğer sistemik hastalıkları

Hastalar kalp hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sigara kullanımı yönünden ayrıntılı olarak değerlendirildi. Tablo 7’de eşlik eden hastalıkların yüzdesi ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 8. Olguların diğler sistemik hastalıkları.

	Kalp hastalığı	Diabetes mellitus	Hipertansiyon	Hiperkolesterolemi	Sigara kullanımı
N	14	5	9	7	23
%	(%46.67)	(%16.67)	(%30.00)	(%23.33)	(%76.67)

Regresyon analizi sonuçlarına göre diabetes mellitus, yaş, hiperkolesterolemi, sigara kullanımının RSLT üzerine etkisi anlamlı bulunmadı (Tablo 8). Kalp hastalığının olgularda RSLT kalınlığını hafif derecede arttırdığını ($r=0.480$, $p=0.04$), hipertansiyonun ise olgularda RSLT kalınlığını orta derecede azalttığı ($r=0.480$, $p=0.01$) görüldü.

Tablo 9. Olguların diğler sistemik hastalıkları ile ortalama RSLT değlerleri arasındaki regresyon analizi sonuçları

	Ortalama RSLT	
	Odds	P
Hipertansiyon	0.556	0.042
Kalp hastalığı	-0.413	0.061
Diabetes mellitus	-0.043	0.829
Hiperkolesterolemi	-0.020	0.929
Sigara kullanımı	0.300	0.106
Yaş	-0.148	0.427

5. TARTIŞMA

İlerlemiş KOAH'da periferik hava yolu obstrüksiyonu, parankimal yıkım ve pulmoner damar anormallikleri akciğerlerin gaz değişim kapasitesini azaltır, hipoksemiye daha sonra da hiperkapniye yol açar (16). Nöral doku, hipoksi-iskemi durumlarında aktive olan bir koruyucu mekanizmaya sahiptir ve bunlar birkaç dakika içinde uyarılarak hasarın yayılmasını engeller (61). Bunun yanında bu mekanizmalar hipoksik iskemik durumlarda saatler içinde etkilerini kaybederler (62). Takiben doku hasarı ve hücre ölümü ortaya çıkar.

Retina beyin gibi gözde metabolik olarak en aktif dokulardan biridir ve oksijeni diğer dokulara göre daha hızlı şekilde tüketir (63-65). Retinanın çift dolaşım sistemi bulunmaktadır (66). Fotoreseptörler ve dış pleksiform tabakanın büyük bölümü indirekt olarak koriokapillaristen ve iç pleksiform tabaka santral retinal arterin dalları tarafından oluşturulan yüzeysel ve derin kapiller pleksus tarafından beslenir. Retinanın iç tabakalarının hipoksiye yüksek duyarlılık gösterdiği bilinmektedir (67). Retina ganglion hücrelerinin akut, geçici ve hafif derecede sistemik hipoksik strese özellikle duyarlı olduğu bildirilmiştir (68). Bunun yanında dış retina hipoksik strese daha dayanıklıdır (69).

Nöronal ve/veya glial şişme retinal ödeminin bir komponentidir. Yapılan bir çalışmada, nöronların akut iskemi sırasında ödemlendiği, postiskemik dönemde de dejenere olduğu bildirilmiştir (70). Hipoksinin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve nitrik oksit sentaz (NOS) da olduğu gibi HIF-1 α ve bunun hedef genini bir çok dokuda uyardığı bilinmektedir (71). Hipoksik iskemik durumlarda nöron ölümünde bu faktörlerin aşırı üretimi saptanmıştır (72). Nitrik oksit (NO)'in nöroprotektif ve nörotoksik role sahip olduğu bildirilmiştir (73). NO tek başına yüksek seviyelerde bile kortikal nöronlara toksik olmadığı gösterilmiş ancak süperoksit anyonu (O₂⁻) ve peroksinitrit (ONOO⁻) ile reaksiyonu sonrası nörotoksik olmaktadır (74). Retinal hipoksi ve iskemiden dolayı oluşan nöronal dejenerasyon oksijen ve substrat azlığı nedeniyle serbest radikal oluşumuna (75-77), glutamat

sitotoksitesine (66,72,78), inflamasyona ve bu da kan-retina bariyerinde bozulmaya neden olur (79,80). Değişik hayvan modellerinde optik sinirin perinöral bölgesine verilen endotelin I (günlük enjeksiyon veya minipompa) verilmiş ve kronik optik sinir iskemisi oluşturulmuştur (81-83). Deneklerin bir gözüne endotelin I verilmiş diğer gözleri kontrol grubuna alınmıştır. 2 hafta sonra optik sinir kan akımının %38 oranında azaldığı, 2 ay sonra ise bu oran %49'a ulaştığı gözlenmiştir. İkinci ayda optik çukurlukta belirgin bir artış gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, iskemi daha uzun süre devam ettirilmiş, 3 ve 6. aylarda optik sinir aksonlarında belirgin kayıp olduğu gösterilmiştir (84).

KOAH'lı hastalarda glokom prevalansı daha yüksek olarak bildirilmiştir(1). Literatürde KOAH'ın RSLT üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma olmamakla beraber kronik hipoksinin ganglion hücrelerinde ölüme ve RSLT'de incelmeye yol açması beklenmektedir. Kargı ve ark.'nın (55) kronik hipoksi ile seyreden bir hastalık olan obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada RSLT'de hastalığın şiddeti ile korele olarak azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada glokomu olmayan hastalarda, KOAH'a bağlı olarak gelişebilecek, hipoksi/iskemi ve beraberindeki RSLT değişiklikleri in-vivo ve objektif olarak retinayı değerlendirebilen ve kantitatif olarak RSLT kalınlık ölçümü alabilen OCT cihazı ile değerlendirilmiştir. KOAH grubunda tüm kadrarlarda ve ortalama RSLT'de kontrol grubuna göre beklenenin tersine daha kalın değerler elde edilmiştir. Kadranlara göre gruplar arasındaki fark değerlendirildiğinde KOAH grubunda üst ve temporal kadrana ait RSLT değerleri ile ortalama RSLT değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede kalın elde edilmiştir. Ancak her iki grubun da ortalama RSLT değerleri, her ne kadar insanlar için tespit edilmiş kesin bir RSLT değeri olmasa da, günümüzde kabul edilen normal değerler arasındadır. RSLT kalınlığı normal bireyler arasında geniş farklılıklar göstermektedir, bu yüzden KOAH grubunda tespit ettiğimiz daha yüksek RSLT değerlerinin elde edilmesinin hipoksiye bağlı ödemin yanı sıra

tesadüfi bir sonuç olabileceği de düşünülmektedir. Bu yüzden daha fazla sayıda hastanın dahil edileceği bir grupta çalışmanın tekrarlanması ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilecektir.

Çalışmaya dahil edilen olguların büyük çoğunluğu solunum fonksiyon testlerine ve görme alanı testine tam bir uyum sağlayamadıkları için görme alanı sonuçları ile OCT sonuçlarını karşılaştırma imkanı bulunamamıştır. Solunum fonksiyonu testine adapte olabilen 13 hastanın FEV₁ değerleri ile ortalama RSLT ve tüm kadranlara ait RSLT değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Olguların FEV₁/FVC ile üst kadran RSLT değerleri arasında yüksek negatif korelasyon saptanmış (Pearson=-0.760, p=0.003), ancak diğer kadranslar ve ortalama RSLT değerleri arasında korelasyon görülmemiştir. Üst kadran RSLT değeri ile yüksek negatif korelasyon bize hastalığın şiddeti ile kalınlığın arttığını gösterir. Olgular ağır (Evre III) ve çok ağır (Evre IV) KOAH evrelerine göre gruplandırılıp ortalama RSLT değerleri açısından değerlendirildiğinde evre IV KOAH grubunda, evre III KOAH grubuna göre daha kalın değerler elde edilmiş ancak anlamlı bulunmamıştır. Fakat KOAH'lı olguların RSLT değerleri ile hastalık süresi karşılaştırıldığında, üst kadrana ait RSLT kalınlığının hastalık süresi ile azaldığı tespit edilmiş, diğer kadranslarda ise farklılık bulunamamıştır. Aynı şekilde, tedavi süresinin uzaması ile de KOAH grubunun ortalama RSLT değerlerinin azaldığı saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgular ağır ve çok ağır evre KOAH oldukları için sık olarak oksijen tüpüne bağlı olan hastalardır. Ölçümler sırasında her ne kadar nazal oksijen almasalar da, öncesinde aldıkları oksijenin sistemik ve retinada hipoksiyi ne kadar etkilediği bilinmemektedir. Çalışmamız histopatolojik bir çalışma olmadığı için KOAH'ta görülen kronik hipoksinin ganglion hücreleri ve aksonlar üzerindeki etkisini doku düzeyinde gösterebilmemiz mümkün değildir. Bunun yanısıra görüntüleme cihazları ile ölçülen RSLT kalınlığı retinadaki yapısal kaybı göstermekte, fakat fonksiyonel hasarı göstermemektedir. Bu

yüzden OCT ile RSLT ölçümlerinin yanısıra, multifokal elektroretinografi ile retina ganglion hücrelerinin fonksiyonun değerlendirilmesi daha aydınlatıcı olacaktır.

KOAH hastaları eşlik eden hastalıkların RSLT üzerine etkisi lojistik çoklu regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, kalp hastalığının KOAH'tan bağımsız olarak olgularda RSLT kalınlığını arttırdığı, hipertansiyonun ise RSLT kalınlığını azalttığı gösterilmiştir ($p<0.05$). Kalp yetmezliği, hastalarda KOAH'taki mevcut kronik hipoksiyi arttırabilmekte ve sonuç olarak iskemiye sekonder ödeme ve ortalama RSLT kalınlığının artmasına yol açabilir. Hastaların klinik muayenesinde hipertansiyona ait herhangi bir retinopati bulgusunun olmaması, hipertansiyonlu olgularımızda ek bir retina hipoksisi yaratmadığı, dolayısıyla kalp hastalığında olduğu gibi ortalama RSLT kalınlığını artırıcı yönde etkisinin olmadığı düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, OCT ile ölçülen ortalama RSLT kalınlığı ile üst ve temporal kadranda RSLT kalınlığı KOAH grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak her iki grubun da ortalama RSLT değerleri her ne kadar insanlar için tespit edilmiş kesin bir RSLT değeri olmasa da, günümüzde kabul edilen normal değerler arasındadır. Ayrıca RSLT değerleri normal bireyler arasında bile ciddi farklılıklar gösterebilmektedir. Çalışmalara az sayıda hastanın dahil edilmesi, karşılaştırmalı istatistikleri etkileyebilmektedir. Bu nedenle KOAH'ın RSLT üzerindeki etkilerini daha doğru bir şekilde değerlendirebilmek için daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KOAH'lı olguların RSLT değerleri ile hastalık süresi karşılaştırıldığında, üst kadrana ait RSLT kalınlığı hastalık süresi ile azalmaktadır. Benzer şekilde tedavi süresi ile KOAH grubunun ortalama RSLT değerleri karşılaştırıldığında, RSLT kalınlığının tedavi süresiyle azaldığı tespit edilmiştir. Kalp hastalığının ise olgularda RSLT kalınlığını arttırdığı gözlenmiştir ($p<0.05$). Kalp yetmezliği olan olgularda görülen kronik hipoksinin ortalama RSLT kalınlığını arttırabileceği düşünülmektedir.

KOAH hastalarının, RSLT kalınlıklarının OCT ile belli aralıklarla takibi, aynı hastada bu hastalığın etkilerini gösterebilmek için daha doğru bir çalışma modeli olabilir.

7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) retina sinir lifi tabakası (RSLT) üzerindeki etkisini optik koherens tomografi (OCT), (Stratus OCT-3) ile değerlendirmek ve yaşı uygun sağlıklı bireylerle karşılaştırmaktır.

KOAH tanısı konulan veya KOAH tanısıyla takibi yapılan 30 olgu ile 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olguların tam bir oftalmolojik muayeneyi takiben OCT fast RNFL protokolü ile ölçümleri yapıldı.

Değerlendirilen OCT parametrelerinde, ortalama RSLT değerleri KOAH grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede kalın bulundu ($p<0.001$). KOAH grubunda üst kadran ve temporal kadran değerleri (141.07 ± 18.18 , 88.37 ± 23.12 , sırasıyla), kontrol grubuna (130.17 ± 14.78 , 78.30 ± 13.62 , sırasıyla) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.013$, 0.044 , sırasıyla), fakat nazal ve alt kadran RSLT değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Olguların RSLT değerleri ile hastalık süresi karşılaştırıldığında, üst kadrana ait RSLT kalınlığı hastalık süresi ile azalmaktaydı (Pearson= -0.375 , $p<0.05$). Tedavi süresi ile karşılaştırıldığında ortalama RSLT kalınlığının da süreyle paralel olarak azaldığı gösterildi (Pearson= -0.537 , $p<0.05$). Olgular hastalığın evresine göre gruplandırıldığında, evre IV KOAH grubunda ortalama RSLT evre III'e göre daha kalın bulundu, ancak fark anlamlı değildi ($p=0.39$). Diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, yaş, sigara kullanımının RSLT üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. Kalp hastalığının RSLT kalınlığını arttırdığını, hipertansiyonun ise RSLT kalınlığını azalttığını görüldü.

Anahtar kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, retina sinir lifi tabakası kalınlığı, optik koherens tomografi.

8. SUMMARY

The purpose of this study was to measure the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness of patients with chronic obstructive lung disease (COPD) by using optical coherence tomography (OCT), (Stratus OCT-3) and to compare the measurements with those obtained from the healthy subjects.

Thirty patients with COPD and 30 healthy volunteers were included into this study. After ocular examination, all subjects underwent fast RNFL analysis measured by OCT.

The mean RNFL thickness value of the COPD group was statistically higher compared to the control group ($p < 0.001$). RNFL thickness in superior and temporal quadrants of the COPD group (141.07 ± 18.18 , 88.37 ± 23.12 , respectively) were thicker than the control group (130.17 ± 14.78 , 78.30 ± 13.62 , respectively) which was statistically significant ($p = 0.013$, 0.044 , respectively), however there was no difference in RNFL thickness values of the nasal and inferior quadrants. The RNFL thickness of the superior quadrant showed a decrease with the duration of the disease (Pearson $= -0.375$, $p < 0.05$) and the mean RNFL thickness was decreased with the duration of treatment (Pearson $= -0.537$, $p < 0.05$). When the COPD subjects classified according to the stage of the disease, the mean RNFL was more thicker in stage IV COPD group compared with stage III COPD group, but the difference was not significant ($p = 0.39$). Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and smoking had no statistically significant effects on the RNFL, whereas the RNFL thickness increased in cardiac disease and decreased in hypertension.

Key words: Chronic obstructive lung disease, retinal nerve fibre layer, optical coherence tomography.

9. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2001, 2006.
2. Tatlıcıoğlu T, editör. Tanım. Türkiye Klinikleri KOAH Özel sayısı. Ankara: 2005;1;49: 1-4.
3. World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004.
4. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006;28:523-32
5. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. Umut S, Yıldırım N, editörler. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-4. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2005: 10-27.
6. Kocabaş A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B, Vollmer W, Buist S. Prevalance of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006;3: A543.
7. Saryal SB, Acıcan T, Editörler. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Bilimsel tıp yayınevi, Ankara 2003: 12-19.
8. MacNee W. Aetiology and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, editors. Saunders, London, 2003;2:1121-40.
9. Yıldırım N. KOAH patogenezi. Umut S, Yıldırım N, editors. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Turgut yayıncılık, İstanbul: 2005; 41-5.

10. Bohadana H, Tcelesku D, Martinet Y. Mechanisms of chronic airway obstruction in smokers. *Respir Med* 2004;98:139-51.
11. Agusti AGN. COPD, multicomponent disease; implication for management. *Respir Med* 2005;99:670-82.
12. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. 2000;1;1-25.
13. Travis WD, Colby TV, Koos MN, Rosado-de-christensen ML, Müller NL, King TE, Obstructive pulmonary diseases. In *Atlas of non-tumor pathology, Non neoplastic disorder of lower respiratory tract*. 1 st eds. Wasington DC AFIP books 2002:435-457.
14. Travis W D, Farber JL, Rubin E. The respiratory system. In *Rubbin E, Farber JL, eds. Pathology*. 3th eds. Philadelphia, New york: Lipincott-Raven 1999: 623-630.
15. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). 2006. Cha 4; p 23-30. Website; www.goldcopd.org
16. Yıldırım N, editör. Akım-volüm halkası. Akciğer Fonksiyon Testleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-2. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2004:41-53.
17. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. *Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon* 1998;8:6-24.
18. Celli BR, MacNee W and commitee members. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *ATS/ERS tasc force. Eur Respir J* 2004;23:932-946.
19. Yıldız F. Spirometrik testler ve dinamik akciğer volümleri. Mirici NA, Yıldız F, editörler. *Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri*. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2003;2;59-72.

20. Erk M. Tanı ve Ayırıcı Tanı. Tatlıcıoğlu T, editör. Türkiye Klinikleri KOAH Özel sayısı. Ankara: 2005;1;49:23-32.
21. Quanjer PH, Tammeling JE, Cotes OF, Pedersen R, Peslin R, Yemault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993;6:5-40.
22. Choplin NT. Retinal Nerve Fiber Layer Analysis. In Yanoff M, editor. Ophthalmology. Barcelona, Spain: Mosby International Ltd. 2004.
23. Kanski JJ. The Glaucomas. In: Clinical Ophthalmology. Butterworth Heinemann. Internationale Edition. Oxford: 1994; 33-284.
24. Weinreb RN, Shakiba S, Zangwill L. Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol 1995;119:627-636.
25. Özdek S, Önel M, Gürelik G, Hasanreisoglu B. Retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki yasa bağlı değişikliklerin sinir lifi analizatörü ile değerlendirilmesi. MN Oftalmoloji 1999;6:54-57.
26. Rauscher FM, Sekhon N, Feuer WJ, Budenz DL. Myopia affects retinal nerve fiber layer measurements as determined by optical coherence tomography J Glaucoma. 2009;18(7):501-5.
27. Schweitzer KD, Ehmann D, García R. Nerve fibre layer changes in highly myopic eyes by optical coherence tomography. Can J Ophthalmol 2009;44(3):e13-6.
28. Yüksel N, Altintas O, Ozkan B, Karadag S, Caglar Y. Discriminating ability of optical coherence tomography data in staging glaucomatous damage. Can J Ophthalmol 2009;44(3):297-307.
29. Quigley HA, Reacher M, Katz J, Strahlman E, Gilbert D, Scott R. Quantitative grading of nerve fiber layer photographs. Ophthalmology 1993;100:1800-1807.

30. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkill S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1766-1771.
31. Caprioli J, Klingbeil U, Sears M, Pope B. Reproducibility of optic disc measurements with computerized analysis of stereoscopic video images. *Arch Ophthalmol*. 1986;104;7:1035-9
32. Top SS: Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope. Instruction Manual, Laser diagnostic Technologies.
33. Bozkurt B, Irkeç M, Arslan U. Diagnostic accuracy of Heidelberg Retina Tomograph III classifications in a Turkish primary open-angle glaucoma population. *Acta Ophthalmol* 2009;21.
34. Akar Y, Bozkurt B, Irkeç M, Orhan M, Karağaoglu E. Effect of scan repetition on the reproducibility of optic nerve head topographic measurements with the Top SS. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32;2:142-6.
35. Uchida H, Tomita G, Kitazawa Y. Clinical evaluation of the Heidelberg Retina Tomograph II. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2000;104;11:826-9
36. Kruse FE, Burk ROW, Volcker HE, Zinser G, Harbarth U. Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. *Ophthalmology* 1989; 96:1320-1324.
37. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. Histopathologic validation of Fourier-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-560.
38. Dreher AW, Reiter K, Weinreb RN. Spatially resolved birefringence of the retinal nerve fiber layer assessed with a retinal ellipsometer. *Appl Optics* 1992;31:3730-3735.

39. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut KT, Lin CP, Hertzmark E, Lzatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:586-596.
40. Kamal DS, Bunce C, Hitchings RA. Use of the GDx to detect differences in retinal nerve fiber layer thickness between normal, ocular hypertensive and early glaucomatous eyes. *Eye*. 2000;14:367-70.
41. Morgan JE, Waldock A, Jeffery G, Cowey A. Retinal nerve fiber layer polarimetry: histological and clinical comparison. *Br J Ophthalmol* 1998;82:684-690.
42. Bozkurt B, Irkeç M, Karaagaoglu E, Orhan M. Scanning laser polarimetric analysis of retinal nerve fiber layer thickness in Turkish patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2002;12(5):406-12.
43. Lauande-Pimentel R, Carvalho RA, Oliveira HC, Gonçalves DC, Silva LM, Costa VP. Discrimination between normal and glaucomatous eyes with visual field and scanning laser polarimetry measurements. *Br J Ophthalmol* 2001;85(5):586-91.
44. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
45. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG. *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*. Boston, Slack 1996;36:289-356.
46. Özçetin H. *Temel Bilgiler. Optikale Koherens Tomografi*. Ankara:Pozitif Matbaacılık Ltd. 2007;3-13.

47. Schuman JS, Pedut KT, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103:1889-1898.
48. Optical Coherence Tomography Scanner Owner's Manual. REV. B: Humphrey Systems. A Division of Carl Zeiss, Inc. 1998.
49. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;293-320.
50. Haugaard JL, Heijl A, Bengtsson B. Glaucoma detection using different Stratus optical coherence tomography protocols. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:251-6.
51. Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1993;100;8:1147-51.
52. Takahashi H, Goto T, Shoji T, Tanito M, Park M, Chihara E. Diabetes-associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2006;142;1:88-94.
53. Gönül Ş. Tip I diabetes mellituslu olgularda retina sinir lifi tabakası kalınlığının optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi (uzmanlık tezi). Konya S.Ü. Tıp Fakültesi, 2007.
54. Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP. Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002;86;7:725-8.
55. Kargi SH, Altın R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH and Ayoglu F. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye* 2005;19:575–579.

56. American Academy of Ophthalmology. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis. *Ophthalmology* 1999;106:1414-1424.
57. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2440-2443.
58. Budenz DL, Michael A, Chang RT, Mc Soley J, Katz J. Sensitivity and specificity of the Stratus OCT for perimetric glaucoma. *Ophthalmology* 2005;112:3-9.
59. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, Mattox C, Pedut-KloizmanR, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson E. Evaluation of focal defects of the nevre fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999;106:570-579.
60. Karaçorlu S. Optical cohorence tomography. *Ret-Vit* 1999;8:97-103.
61. Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. 1990. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. *Brain Res*, 528:21–4.
62. Prass K, Scharff A, Ruscher K, et al. 2003. Hypoxia-induced stroke tolerance in the mouse is mediated by erythropoietin. *Stroke*, 34:1981–6.
63. Cohen LH, Noell WK. 1965. Relationships between visual function and metabolism. In: Graymore CN, editor. *Biochemistry of the Retina*. Orlando, Fla: Academic Press Inc, 36–50.
64. Anderson B, Saltzman HA. 1964. Retinal oxygen utilization measured by hyperbaric blackout. *Arch Ophthalmol* 72:792–5.
65. Ames A. 1992. Energy requirements of CNS cells as related to their function and to their vulnerability to ischemia: a commentary based on studies on retina. *Can J Physiol Pharmacol* 70:158–64.

66. Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, et al. 2004. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 23:91–147.
67. Janáky M, Grósz A, Tóth E, et al. 2007. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol* 114:45–51.
68. Kergoat H, Hérard ME, Lemay M. 2006. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:5423–7.
69. Tinjust D, Kergoat H, Lovasik JV. 2002. Neuroretinal function during mild systemic hypoxia. *Aviat Space Environ Med* 73:1189–94.
70. Johnson NF. 1974. Effects of acute ischemia on the structure of the rabbit retina. *Trans Ophthalmol Soc Uk*, 94:394–405.
71. Bernaudin M, Nedelec AS, Divoux D, et al. 2002. Normobaric hypoxia induces tolerance to focal permanent cerebral ischemia in association with an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 and its target genes, erythropoietin and VEGF, in the adult mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:393–403.
72. Kaur C, Sivakumar V, Foulds WS. 2006. Early response of neurons and glial cells to hypoxia in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1126–41.
73. Iadecola C. 1997. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neurosci* 20:132–9.
74. Lipton SA, Choi YB, Pan ZH, et al. 1993. A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitric oxide and related nitroso-compounds. *Nature* 364:626–32.
75. Block F, Schwarz M. 1997. Effects of antioxidants on ischemic retinal dysfunction. *Exp Eye Res* 64:559–64.
76. Muller A, Pietri S, Villain M, et al. 1997. Free radicals in rabbit retina under ocular hyperpressure and functional consequences. *Exp Eye Res* 64:637–43.

77. Szabo ME, Droy-Lefaix MT, Doly M. 1997. Direct measurement of free radicals in ischemic/reperfused diabetic rat retina. *Clin Neurosci* 4:240–5.
78. Louzada-Junior P, Dias JJ, Santos WF, et al. 1992. Glutamate release in experimental ischaemia of the retina: an approach using microdialysis. *J Neurochem* 59:358–63.
79. Kuroiwa T, Ting P, Martinez H, et al. 1985. The biphasic opening of the blood-brain barrier to proteins following temporary middle cerebral artery occlusion. *Acta Neuropathol* 68:122–9.
80. Kaur C, Sivakumar V, Yong Z, et al. 2007. Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. *J Pathol* 212:429–39.
81. Cioffi GA, Orgül S, Onda E, Bacon DR, Van Buskirk EM. An in vivo model of chronic optic nerve ischemia: the dose-dependent effects of endothelin-1 on the optic nerve microvasculature. *Curr Eye Res* 1995;14;12:1147-53.
82. Chauhan BC, LeVatte TL, Jollimore CA, Yu PK, Reitsamer HA, Kelly ME, Yu DY, Tremblay F, Archibald ML. Model of endothelin-1-induced chronic optic neuropathy in rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45;1:144-52.
83. Orgül S, Cioffi GA, Bacon DR, Van Buskirk EM. An endothelin-1-induced model of chronic optic nerve ischemia in rhesus monkeys. *J Glaucoma* 1996;5;2:135-8.
84. Cioffi GA, Sullivan P. The effect of chronic ischemia on the primate optic nerve. *Eur J Ophthalmol*. 1999;9;1:34-6.

10. TEŞEKKÜR

Tezimin oluşumunda ve yürütülmesinde her türlü bilgi ve öneri ile bana yol gösteren, tez hocam Sayın Prof. Dr. M. Kemal GÜNDÜZ, PhD, FEBO ve çalışmalarım boyunca desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Banu BOZKURT ve Prof. Dr. Kürşad UZUN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Göz Hastalıkları ihtisasım boyunca eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hamiyet PEKEL'e ve yetişmemde büyük emekleri olan tüm değerli hocalarıma, uzun yıllar beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, göz kliniği çalışanlarına, sevgi ve desteğini benden esirgemeyen aileme, değerli eşime ve yoğun günlerimde onunla ilgilenemediğim için sevgili kızıma da sabırları için sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Meydan TURAN