

# Panretinal Laser Fotokoagulasyon Tedavisinin Optik Başı Sinir Topografisine Etkisinin Belirlenmesi

Yusuf AKAR<sup>1</sup>, K. Cemil APAYDIN<sup>2</sup>, Alper ÖZEL<sup>1</sup>

## ÖZET

**Amaç:** Panretinal laser fotokoagulasyon (PRP) tedavisi uygulanan erken proliferatif diabetik retinopati (PDR) tip II diabet hastalarının, optik sinir başı topografisi analizlerindeki değişikliklerin incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** Erken PDR tanılarıyla izlenen tip II diabetes mellitus hastalarının PRP uygulanacak gözleri çalışma kapsamına alındı. Tüm hastalara tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Hastalara tedavi öncesi ve tedaviden 1 ve 4 ay sonra konfokal tarayıcı laser oftalmoskop, HRT II (Heidelberg Engineering, GmbH, Heidelberg, Germany) ile optik sinir başı analizi gerçekleştirildi. Disk alanı, topografi standart sapması ve 11 ayrı optik sinir başı topografik parametresi değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmada, 63 PDR hastasının (36'sı erkek, 27'si kadın) 82 gözü değerlendirmeye alındı. Hastaların ortalama

yaşları  $54.4 \pm 8.7$  yıl olarak saptandı. Hastaların ortalama optik disk alanları  $2,11 \pm 0.42$  mm<sup>2</sup> olarak saptandı. PRP sonrası 1. ayda, optik disk alanında artış ( $p < 0.05$ ) ve çalışılan tüm parametrelerde anlamlı farklılıklar izlendi ( $p < 0.05$ ). PRP sonrası 4. ay optik disk topografisinde, nöroretinal rim alanı ve nöroretinal rim alanı / disk alanı oranı parametrelerinde anlamlı artışlar devam ederken diğer tüm parametrelerin laser öncesi değerlerden farksız olduğu saptandı.

**Sonuç:** PRP tedavisi sonrasında optik sinir başı topografik analizlerinde anlamlı değişiklikler olmaktadır. PRP tedavisinden sonraki 4. ayda bu değişiklikler kaybolmakla birlikte nöroretinal rim alanı ve nöroretinal rim alanı/disk alanı oranı parametrelerinde anlamlı artışlar devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Panretinal laser fotokoagulasyonu, Optik sinir başı topografisi, Konfokal tarayıcı laser oftalmoskop.

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD., Antalya, Dr.

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD., Antalya, Prof. Dr.

### THE EVALUATION OF THE EFFECT OF PANRETINAL PHOTOCAGULATION ON THE OPTIC NERVE HEAD TOPOGRAPHY

**Purpose:** To evaluate the changes in the optic nerve head topography of type II diabetes patients with early proliferative diabetic retinopathy upon panretinal laser photocoagulation (PRP).

**Material and Methods:** PRP planned eyes of type II diabetes mellitus patients with early PDR were included in this study. The optic nerve head topographic analysis of the patients were performed before, and 1 and 4 months after PRP using a confocal scanning laser ophthalmoscope, HRT II (Heidelberg Engineering, GmbH, Heidelberg). Disc area, topographic standard deviation and 11 different topographic parameters were assessed.

**Results:** A total of 82 eyes of 63 PDR patients, 36 males and 27 females, were included in the study. The mean age of the patients was  $54.4 \pm 8.7$  years. The mean optic disc area of the patients was  $2.11 \pm 0.42$  mm<sup>2</sup>. Significant increase in disc area ( $p < 0.05$ ) and the significant differences in all parameters ( $p < 0.05$ ) studied were found 1 month after PRP. Four months after PRP, the increases in the neuroretinal rim area and the neuroretinal rim area/disc area ratio sustained whereas all other optic nerve head parameters were found to become insignificant when compared with the pre-PRP values.

**Conclusion:** Significant changes were detected in the optic nerve head topographic findings after PRP. Neuroretinal rim area and the neuroretinal rim area/disc area ratio were found to be consistently increased whereas all other changes at the 1st post PRP month disappear at the 4th post-PRP month.

**Key Words:** Panretinal laser photocoagulation, Optic nerve head analysis, Confocal scanning laser ophthalmoscope.

(Ret - Vit 2003; 11 : 273-279)

### GİRİŞ

Proliferatif diabetik retinopati, diabetik hasta populasyonunun yaklaşık olarak % 5' i ile %10'unda görülmektedir<sup>1</sup>. Diabetik retinopatinin erken dönemlerinde, görme keskinliği görsel fonksiyonlar hakkında çoğu zaman tek başına yeterli bilgiler vermemektedir<sup>2</sup>. Frisen<sup>3</sup>, nöroretina liflerinin yaklaşık olarak %55 oranındaki kısmı harap olana kadar görme keskinliğinin değişmeyeceğini iddia etmiştir. Panretinal fotokoagulasyon tedavisinin 1967 yılından başlayarak yaygın klinik kullanıma girmesi diabetik retinopati ve makulopatinin tedavisinde önemli bir adım olmuştur<sup>4</sup>. Proliferatif diabetik retinopatide, PRP tedavisinin ciddi görme kaybı (görme keskinliği  $\leq 2/200$ ) riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir<sup>5</sup>. Diğer yandan, retina laser fotokoagülasyonun, çeşitli mekanizmalarla normal retina fonksiyonlarını değiştirdiği pek çok çalışma tarafından saptanmıştır<sup>6,7</sup>. Çalışmamızda, tip II diabet hastalarında uygulanan PRP tedavisi sonrası, lazer tedavisinin yol açabileceği fotoreseptör ve sinir lifleri harabiyetlerinin, kısa (1 ay) ve uzun dönemlerde (4 ay) optik sinir başı topografisine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD. Retina polikliniğinde erken proliferatif retinopati tanılılarıyla izlenen tip II diabetes mellitus hastalarının PRP tedavisi uygulanacak gözleri çalışmaya dahil edildi.

Klinik belirgin makula ödemi, hiperlipidemisi olanlar, göziçi basınç ölçümleri 21 mmHg'dan yüksek olanlar, önceden retina laser tedavisi alanlar, göz travması veya enflamasyon hikayesi olanlar; göziçi cerrahisi

geçirmiş olanlar, düzeltilmiş görme keskinliği 20/30'dan az olanlar; şaşılığı olanlar; 5 dioptrinin üzerinde sferik ve 1 dioptrinin üzerinde silindirik tashihi olanlar; belirgin kornea ve lens kesafeti olanlar, vitreus hemorajisi olanlar, görme alanı glokom yarıalan testleri (GHT) normal olmayanlar, perimetri güvenilirlik kriterlerine uymayanlar (%20 üzerinde fiksasyon kaybı ve %33'ün üstünde yanlış pozitif veya negatif değerler), ve optik sinir başı topografi standard sapması 40  $\mu$ 'dan yüksek olan gözler çalışmaya alınmadı.

Zemin veya preproliferatif diabetik retinopati tanılarıyla izlenen hastalardan klinik ve fundus floresan anjiyografi muayeneleri sonucu proliferatif diabetik retinopati bulguları geliştiği tesbit edilen olgular 'erken proliferatif diabetik retinopati' olarak kabul edildiler.

Tüm olguların, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, kırma kusuru, keratometri değerleri belirlendi. Goldmann applanasyon tonometrileriyle sabah 9 ile 10 arasında hastaların göziçi basınçları ölçüldü. Biyomikroskopi ile ön segment, ve + 78 D ve Goldmann üç aynalı lensleri kullanılarak dilatasyonlu optik sinir başı ve fundus muayeneleri gerçekleştirildi. Model 750 Humphrey perimetre cihazıyla SITA Standart santral 30-2 programında görme alanı analizleri gerçekleştirildi. Tüm hastaların fundus floresan anjiyografilerinde retina veya diskte sızdıran yeni damar oluşumları saptandı. Tüm hastaların ön segment ve gonioskopik muayeneleri normal bulundu. Hastalarda rubeosis saptanmadı.

Önceki klinik çalışmalarda, optik sinir başı topografisinin, göziçi basınç farklılıkları<sup>8,9</sup> ve kırma kusuru gibi parametrelerden<sup>10,11</sup> etkilenebileceği gösterilmiştir. Hastaların laser sonrası 1. ve 4. aylardaki kontrol muayenelerinde optik sinir başı topografik analizlerinin

yanında kırma kusuru, göziçi basınç ve keratometri ölçümleri de tekrarlandı.

Optik sinir başı topografik analizleri HRT II (Heidelberg Retinal Tomograph II, Software Version 1.5, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) ile yapıldı. Tarama 15 x 15 derecelik açıda referans düzlemi 50 $\mu$  alınarak yapılmıştır. Taramadan sonra optik disk kontur çizgisi, tüm olgular için aynı gözlemci (AÖ) tarafından ortalama 6-8 nokta işaretlenerek çizilmiştir. Topografik ölçümler öncesinde olgulara ait keratometri ve kırma kusuru değerleri girilmiştir.

HRT II, optik disk ve retina düzlemine 780 nm dalga boyunda diod laser yansıtarak her biri 384 x 384 pikselden oluşan ardışık 64 ayrı görüntü kesit düzlemlerini analiz etmek suretiyle, optik sinir başının üç boyutlu topografik analizini gerçekleştirmektedir<sup>12</sup>. Çalışmamızda, HRT II tarafından; topografi standard sapması ( $\mu$ ), disk alanı(mm<sup>2</sup>) ve toplam 11 farklı optik sinir başı topografik parametreleri hesaplandı; çukur alanı (mm<sup>2</sup>), rim alanı (mm<sup>2</sup>), çukur hacmi (mm<sup>3</sup>), rim hacmi (mm<sup>3</sup>), rim alanı / disk alanı oranı (RA / DA ), lineer çukur / disk oranı, ortalama çukur derinliği (mm), maksimum çukur derinliği (mm), çukur şekil ölçüsü, ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı (mm) ve retina sinir lifi tabakası kesitsel alanı (mm<sup>2</sup>) .

Tüm hastaların HbA1c, glukoz, üriner albumin, lipid (trigliserid, kolesterol, HDL, LDL, VLDL) ve serum kreatinin değerleri ölçüldü.

Arada yarım yanık çapı boşluk kalacak şekilde toplam 1600-1800 şutla ( Laser spot çapı 500 mikrometre, gücü 400-500mW ve süresi 0.1sn). tam scatter tedavi uygulandı<sup>6</sup>. PRP işlemi, tüm hastalara ETDRS protokolüne uygun olarak uygulanıp 3 seansta tamamlandı.

**Tablo-1:** Panretinal laser fotokoagulasyon tedavi öncesi, ve tedaviden 1. ay ve 4. ay sonraki göziçi basıncı, keratometri ve kırma kusurları değerleri

	PRP Öncesi	PRP Sonrası 1. ay	PRP Sonrası 4. ay	p
Göziçi basıncı (mm Hg)	16.4 ± 1.2	16.7 ± 1.1	16.6 ± 1.3	p>0.05
Keratometri ( D )	42.48 ± 1.29	42.63 ± 1.36	42.58 ± 1.33	p>0.05
Kırma kusuru ( D )	-0.48 ± 1.71	-0.51 ± 1.83	-0.52 ± 1.68	p>0.05

· D: Dioptri

· İstatistiksel analizde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı.

· p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizinde; Student's t testi, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmada, proliferatif diabetik retinopatili 63 hastanın ( 36'sı erkek, 27'si kadın ) toplam 82 gözü değerlendirmeye alındı. Birinci ay muayenelerine 6 hasta(8 göz) ve 4. ay muayenelerine ise toplam 8 hasta (11 göz) katılmadı. Hastaların ortalama yaşları 54.4 ± 8.7 yıl (39-69 yıl) olarak saptandı. Kadın ve erkek hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Çalışma grubundaki olguların ortalama kırma kusuru değerleri - 0.48 ± 1.71 D olarak bulundu ([-4.75D] - [3.50 D] ).

PRP sonrası muayenelerde çalışma grubundaki gözlerin ortalama göziçi basınçları, keratometri ve kırma kusuru değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanmadı (p>0,05) (Tablo-1).

Hastaların ortalama optik disk alanları 2.11 ± 0.42 mm<sup>2</sup> (1.31-5.23 mm<sup>2</sup>) idi. PRP sonrası 1. ay optik sinir başı topografi muayenesinde disk alanı ve çalışılan tüm parametrelerde

anlamlı farklılıklar izlendi (Tablo-2) Disk alanında ve nöroretinal rim alanında artma izlenirken, optik çukur alanı, çukur hacmi ve lineer çukur-disk oranı parametrelerinde anlamlı azalmalar izlendi (Tablo-2). PRP sonrası 4. ay optik disk topografisinde nöroretinal rim alanı ve nöroretinal rim alanı/disk alanı oranı parametrelerinde anlamlı artışlar devam ederken diğer tüm parametrelerin laser öncesi değerlerden farksız olduğu saptandı (Tablo-2). Disk neovaskularizasyonu olan gözler (n=38) ayrı olarak incelendiğinde de optik sinir başı topografisinde 1. ve 4. aylarda aynı bulguların saptandığı görüldü.

## TARTIŞMA

Vasküler endotel büyüme faktörü, retina vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanan ve proliferatif retinopati ve diabetik makula ödeminde önemli rol alan bir düzenleyicidir<sup>13</sup>. Bu faktörün göziçi konsantrasyonlarının proliferatif retinopati evrelerinde arttığı, laser tedavisi sonrasında ise anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır<sup>10</sup>. Henricsson ve Heijl<sup>15</sup>, toplam 63 diabetik retinopatili hastada yaptıkları çalışmada, hafif şiddetteki olgularda görme alanı kayıpları saptanmazken ileri şiddetli hastalarda belirgin görme alanı

kayıplarını tespit etmişlerdir. Görme alanı ışık hassasiyetinin (desibel,dB), kapiller perfüzyonun bozuk olduğu sahalarda daha fazla belirgin olduğu saptanmıştır<sup>15</sup>. Literatürde yapılan birçok çalışmada, diabetik retinopatili hastalarda görme keskinliği normal iken kontrast duyarlılıklarında azalmaların olduğu gösterilmektedir<sup>16,17</sup>.

PRP sonrası 1. ayda hastaların ortalama optik disk alanlarında anlamlı artış saptandı. Çalışılan diğer tüm topografik parametrelerde anlamlı farklılıklar izlendi. Akar ve ark.<sup>18</sup>, disk alanının optik sinir başı topografisini etkileyen en önemli faktör olduğunu göstermiştir.

Literatürde yayınlanan diğer çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir<sup>19,20</sup>. Hastaların laser tedavisinden bir ay sonraki muayenelerinde, nöretinal rim alanı, nöretinal rim alanı / disk alanı oranları artarken çukur alanı, çukur hacmi ve lineer çukur/disk oranı parametrelerinde anlamlı azalmalar izlendi. Park ve ark.<sup>21</sup>, trabekülektomi sonrası HRT kullanarak optik sinir başı analizi gerçekleştirdikleri çalışmalarında, optik çukur/disk oranının anlamlı olarak düştüğünü, rim alanı ve rim hacminin ise anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Bu parametrelerdeki değişimler, özellikle erken postoperatif dönemde

**Tablo-2** : Proliferatif diabetik retinopatili hastalarda panretinal fotokoagülasyon tedavisi sonrası optik sinir başı topografik parametrelerdeki değişiklikler.

PARAMETRE	Laser Öncesi ( n: 82 )	Laser Sonrası 1. ay ( n: 74 )	Laser Sonrası 4. ay ( n: 63 )
Disk Alanı ( mm <sup>2</sup> )	2,11 ± 0,42	2,33± 0,54*	2,13 ± 0,39
Çukur Alanı ( mm <sup>2</sup> )	0.72 ± 0.44	0.59 ± 0.72*	0.70 ± 0.42
Rim Alanı ( mm <sup>2</sup> )	1.39 ± 0.39	1,74 ± 0.53*	1.57 ± 0.42*
Çukur Hacmi ( mm <sup>3</sup> )	0.16 ± 0.21	0.12 ± 0.32*	0.15 ± 0.19
Rim Hacmi ( mm <sup>3</sup> )	0.48 ± 0.17	0.89 ± 0.24*	0,53 ± 0.16
Rim / Disk Alanı Oranı	0.65 ± 0.13	0.75 ± 0.17*	0,73 ± 0.18*
Lineer Çukur / Disk Oranı	0.39 ± 0.24	0.28 ± 0.29*	0.38 ± 0.23
Ort. Çukur Derinliği ( mm )	0.28 ± 0.18	0.23 ± 0.28*	0.26 ± 0.15
Maks. Çukur Derinliği ( mm )	0.81 ± 0.27	0.68 ± 0.38*	0.83 ± 0.25
Çukur Şekli Ölçüsü	-0.21 ± 0.17	-0.14 ± 0.23*	-0.20 ± 0.19
ORSLTK ( mm )	0.26 ± 0.18	0.38 ± 0.22*	0.27 ± 0.16
RSLTA ( mm <sup>2</sup> )	1.14 ± 0.47	1.48 ± 0.63*	1.27 ± 0.43

- İstatistiksel analizde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı.
- p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
- ORSLTK( mm ) : Ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığı
- RSLTA( mm<sup>2</sup>) : Retina sinir lifi tabakası kesitsel alanı
- Maks. : Maksimum
- Ort: Ortalama
- n: Göz sayısı
- \* =p<0.05

gelişen optik disk ödemeine bağlı olabilir. Apple ve ark., koroid melanomu nedeniyle enükleasyon planlanan gözde yaptıkları laser çalışmalarında, optik sinir başı sınırına uygulanan fotokoagulasyon tedavi sonrasında patolojik kesitlerde aksonlarda şişme, sinir lifi tabakasında ise nekroz göstermişlerdir<sup>22</sup>. Apple ve ark., insan ve maymun gözlerinde yaptıkları laser çalışmalarında, akut laser fotokoagulasyon tedavisi sonrasında retina sinir lifi tabakasında hücre aksonları arasında ödem oluştuğunu göstermişlerdir<sup>23</sup>. Bu çalışmaların ışığında, birinci ayda disk alanında saptadığımız artışın laser tedavisine bağlı ortaya çıkan geçici disk şişkinliğine bağlı olabileceğini düşündük.

Disk neovaskularizasyonu olan olgularda (n=38 göz) da, laser sonrası 1. ve 4. ay yapılan optik sinir başı muayenelerinde aynı bulguların saptandığı görüldü. Damardan zengin retina bölgelerine uygulanan fotokoagulasyon tedavisinin retina sinir lifi tabakası ve optik sinir başı üzerinde daha fazla etki göstereceği bildirilmiştir<sup>22</sup>. Aynı çalışmada, fotokoagulasyon tedavisi sonrasında kapler duvarda yaygın nekroz gösterilen durumlarda bile kapiller lumenin açık kaldığı gösterilmiştir<sup>22</sup>.

Dördüncü ayda yapılan ölçümlerde ise, nöroretinal rim alanı ve rim alanı/disk alanı oranında artışların devam ettiği gözlemlendi. Apple ve ark., farklı şiddetlerde uygulanan argon laser fotokoagulasyon yanıkları sonrasında pigment epitel ve dış retina tabakasında sürekli olarak harabiyet oluştuğunu göstermişlerdir<sup>22</sup>. Retina sinir lifi ve ganglion hücrelerini içeren iç retina tabaka harabiyetlerinin ise ancak arteriol veya venüllerin üzerlerine direk olarak laser uygulandığında oluştuğunu göstermişlerdir<sup>22</sup>. Çok yoğun laser yapılması ve eski laser skarlarının üstüne laser uygulanmasının

görme alanını daraltabileceği bildirilmiştir<sup>24</sup>. Düşük veya orta şiddette laser fotokoagulasyonu uygulaması sonrasında oluşan termal hasar çoğunlukla hücre dışı düzeyde olduğu, ve hücreler arası sıvı emiliminden sonra retina sinir lifi tabakasında meydana gelen etkinin ortadan kaybolacağı ve görme kaybının düzeleceği ileri sürülmektedir<sup>25</sup>. Gereğinden fazla laser tedavi uygulanan retina bölgelerinde oksijen miktarının arttığı gösterilmiştir<sup>26</sup>. Geç dönemde de saptanan nöroretinal rim alanındaki bu artışın; laser tedavisi sonrası geçen dönemde, retina içi ödemin emilimine bağlı olarak, retina ganglion hücreleri ve sinir aksonları üzerindeki mekanik basının azalmasına bağlı olarak devam ettiği düşünüldü.

Çalışma süresince hastaların göziçi basıncı, refraksiyon ve keratometri gibi parametrelerinde anlamlı farklılıklar saptanmadı. Bu durum optik sinir başı topografisinde laser tedavisi sonrası birinci ve 4. aylarda görülen anlamlı farklılıkların laser etkisinden ortaya çıktığı düşündürdü.

PRP tedavisi sonrasında optik sinir başı topografisinde anlamlı değişiklikler olmaktadır. PRP tedavisinden sonraki 4. ayda bu değişikliklerin büyük oranda kaybolmasına rağmen nöroretina rim alanı ve nöroretina rim alanı/disk alanı oranı parametrelerinde anlamlı artışlar devam etmektedir. Bu durumun; laser tedavisinin, proliferatif değişiklikler gösteren ödemli retinada ödem azaltıcı etkisi sonucu retina sinir lifi tabakasındaki mekanik basının azalmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Tek gözüne PRP uygulanan hastaların her iki gözlerinin incelenmesiyle elde edilecek optik sinir başı topografik sonuçlarının karşılaştırılacağı prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al: The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is more than 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527-32.
2. Regan D: Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 885-889.
3. Frisen FM: A simple relationship between the probability distribution of visual acuity and the density of retinal output channels. *Acta Ophthalmol* 1976; 54: 437-444.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy report number 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-788.
5. Weiner A, Christopoulos VA, Gussler CH, et al: Foveal cone function in nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 1443-1449.
6. Chaine G, Massin-Korobelnik P: Treatment of diabetic retinopathy by photocoagulation. Indications, methods and results. *Diabet Metab* 1993; 19: 414-21.
7. Caprioli J: Automated perimetry in glaucoma. In: Walsh T.J., ed. *Visual Fields*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 1990:88.
8. Azuara-Blanco A, Harris A, Cantor LB et al: Effects of short term increase of intraocular pressure on optic disc cupping. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82: 880-3.
9. Yoshikawa K, Inoue Y: Changes in optic disc parameters after intraocular pressure reduction in adult glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 1999; 43: 225-31.
10. Gundersen KG, Heijl A, Bengtsson B: Age, gender, IOP, refraction and optic disc topography in normal eyes. A cross-sectional study using raster and scanning laser tomography. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998; 76: 170-75.
11. Hosking SL, Flanagan JG: Prospective study design for the Heidelberg Retina Tomograph: the effect of change in focus setting. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1996; 234: 306-10.
12. Sihota R, Gulati V, Agarwal HC et al: Variables affecting test-retest variability of Heidelberg Retina Tomograph II stereometric parameters. *J Glaucoma* 2002; 11:321-8.
13. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 445-450.
14. Adamis AP, Shima DT, Tolentino MJ, et al: Inhibition of vascular endothelial growth factor prevents retinal ischemia-associated iris neovascularization in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 66-71.
15. Henricsson M, Heijl A: Visual fields at different stages of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 1994; 72: 560-569.
16. Arend O, Remky A, Evans DW et al: Contrast sensitivity loss is coupled with capillary drop out in diabetic patients with unaffected visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:1819-1824.
17. Harris A, Arend O, Danis RP et al: Hyperoxia improves contrast sensitivity in early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:209-213.
18. Akar Y, Orhan M, Bozkurt B ve ark.: Türk Toplumunda Disk Alanının Diğer Toplumlarla Karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji Dergisi* 2002; 3: 282-84.
19. Kee C, Koo H, Ji Y, Kim S: Effects of optic disc size or age on evaluation of optic disc variables. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 1046-1049.
20. Kashiwagi K, Tamura M, Abe K et al: The influence of age, gender, refractive error, and optic disc size on the optic disc configuration in Japanese normal eyes. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 200-203.
21. Park KH, Kim DM, Youn DH: Short-term change of optic nerve head topography after trabeculectomy in adult glaucoma patients as measured by Heidelberg retina tomograph. *Korean J Ophthalmol* 1997; 11: 1-6.
22. Apple DJ, Goldberg MF, Wyhinny G: Histopathology and ultrastructure of the argon laser lesion in human retinal and choroidal vasculatures. *Am J Ophthalmol*. 1973; 75: 595-609.
23. Apple DJ, Wyhinny GJ, Goldberg MF et al: Experimental argon laser photocoagulation. II. Effects on the optic disc. *Arch Ophthalmol*. 1976; 94: 296-304.
24. Müftüoğlu G: Proliferatif diabetik retinopati ve tedavisi. *Diabetik Retinopati Ed. Şehirbay Özkan, Solmaz Akar*, 2000; 57-62.
25. Apple DJ, Wyhinny GJ, Goldberg MF, et al: Experimental argon laser photocoagulation. I. Effects on retinal nerve fiber layer. *Arch Ophthalmol*. 1976; 94:137-44.
26. Fujio N, Feke GT, Goger DG et al: Regional retinal blood flow reduction following half fundus photocoagulation treatment. *British Journal of Ophthalmology* 1994; 78: 335-338.