

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

GLOKOM HASTALARINDA 24 SAATLİK GOZ İÇİ BASINÇ TAKİBİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Mehmet Şirin Türkoğlu

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Esin Fatma Başer

Manisa, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tezimin oluşturulması süresince tüm bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösterip ışık tutan, iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren, desteğini her zaman arkamda hissettiğim ve bilimselliğini daima örnek alacağım değerli hocam Prof.Dr. Esin F. Başer'e,

İhtisasım süresince hem tıbbi hem sosyal açıdan yeterli düzeyde bir göz uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr. Emin Kurt'a, Prof.Dr. Süleyman Sami İlker'e, Prof.Dr. Özcan R. Kayıkçıoğlu'na, Doç.Dr. R. Göktuğ Seymenoğlu'na, Doç.Dr. Sinan Emre'ye, Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Mayalı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca pek çok şey paylaştığımız, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten her zaman mutluluk duyduğum, uzmanlığını alıp ayrılmış ve hala araştırma görevlisi olarak görev yapan arkadaşlarıma,

Ameliyathane, poliklinik, servis ve birimlerde birlikte çalıştığımız ve her zaman yardımcı olan hemşire, ATT, biyolog ve sekreter arkadaşlarıma,

İyi bir insan ve insanlığa faydalı bir birey olmam için hümanistliği ile bana örnek olan ve doktor olmam için beni teşvik eden anneme, yaşantım boyunca olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme en içten teşekkürlerimle, sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Mehmet Şirin Türkoğlu

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	4
III.	GEREÇ ve YÖNTEM	14
IV.	BULGULAR	21
V.	TARTIŞMA	34
VI.	SONUÇ ve ÖNERİLER	44
VII.	ÖZET	46
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	48
IX.	KAYNAKLAR	50

GİRİŞ

Glokom dünyada yaklaşık 70 milyon kişinin etkilendiği, irreversibl körlüğün ana nedeni olup, sıklıkla yavaş ilerleyen bir hastalıktır, genellikle erken ve orta dönemlerinde herhangi bir belirti vermemektedir **(1,2)**. Hastalığın sinsi doğası tanı ve yönetimi için ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Yüksek göz içi basıncı (GİB) artık glokomun tanımında yer almasa da hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde değiştirilebilir tek faktör olarak bilinmektedir **(3)**. Dolayısıyla, GİB'in klinik olarak belirlenmiş bir hedef değerin altına göz damlaları, laser yöntemleri ya da cerrahi girişimlerle düşürülmesi glokom tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

GİB'in ölçümünde en sık kullanılan tonometrik teknik Goldman aplanasyon tonometrisi (GAT) olup "altın standart" olarak kabul görmüştür **(4)**. Bu teknikte korneayı 3.06 mm yarıçaplı bir alanda düzleştirmek için uygulanan basınç GİB'i tahmin etmek için kullanılmaktadır. Bu teknik İmbert-Fick kuralına göre gözün mükemmel bir küre olması ile birlikte korneanın ince, elastik ve esnek bir membran olması esasına dayalıdır **(5)**. GAT santral kornea kalınlığı (SKK), korneal biyomekanik değişiklikler ve skleral rigidite gibi çeşitli oküler faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler geniş bireysel farklılıklar göstermektedir. Bunların yanı sıra GAT'ın en önemli eksikliği statik olması nedeniyle oturur pozisyonda bireysel GİB'in 1-2 saniyelik anlık ölçümünü temsil etmesidir.

GİB bireysel sirkadiyen ritmi ile dinamik bir parametre olmasına rağmen, mevcut yönetim genellikle düzenli klinik saatlerinde tek GİB ölçümünün yılda birkaç kez gerçekleştirilmesidir **(1)**. Statik olarak yapılan diurnal ve gece ölçüm değerleri GİB'in dinamik doğasını

yansıtmamaktadır. Glokom hastalarında daha fazla olmak üzere sağlıklı insanlarda dahi GİB fluktuasyonlarının 4-5 mmHg'dan fazla olabileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (6,7).

Gece GİB değerleri klasik metodlar ile hastanın hospitalize edilerek uyku laboratuvarlarında ölçülmesini gerektirmektedir ancak bu yöntem zahmetli, pahalı ve hastanın gece boyu uyanık kalmasını gerektireceği için stres ilişkili artefaktlara neden olabilmektedir (8). Glokom hastalarının %1 den daha azı bu yöntem tabi tutulabilmektedir. Uyku laboratuvarlarında yapılan çalışmalarda glokom hastalarında en yüksek GİB değerleri supin pozisyonunda gece uyku döneminde ölçülmüştür (9). Gece uyku periyodundaki nokturnal GİB ritminin bilinmemesi glokomatöz optik sinir hasarının patofizyolojisinin anlaşılmasında eksiklik yaratmaktadır. GİB fluktuasyonun glokom progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (10). Yapılan çalışmalarda gece episiskleral venöz basınç artışı ve vucüt sıvı dağılımı ile ilişkili olarak nokturnal GİB, gündüz ofis saatlerinde ölçülen GİB'den yüksek bulunmuştur (11,12). GİB, supin ve lateral dekübit pozisyonunda oturma ve boyun nötral pozisyonuna göre daha yüksek bulunmuştur (13). Gece GİB yükselmesi ve oküler perfüzyon basıncının düşmesinin glokom progresyonunda etkili olabileceği klinik çalışmalar ile ortaya konulmuştur (14).

Glokomun gelişmesinde ve progresyonunda katkıda bulunabilecek bir diğer önemli faktör ise GİB'in gün içi dalgalanmasıdır. GİB'in dalgalanma göstermesinin glokom progresyonunda bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (15). Glokom hastalarında sadece GİB düşürülmesi ile yetinilmeyip "GİB modulasyonu" yani hastanın GİB profilini inceleyip hedefe yönelik GİB tedavisi yapılmasının hastalık progresyonunu yavaşlatabileceği öne sürülmüştür (16).

Günün farklı bölümlerindeki ve vücut pozisyonu ile ilişkili GİB değişikliği, hasta ilişkili faktörlerin tonometrik ölçümleri etkilemesi, 24 saatlik ölçümlerin hastanın uyanık kalmasını gerektirmesi nedeni ile

uyku - vücut pozisyonu gibi değişikliklerden etkilenmeyecek ve günlük rutin aktiviteleri kısıtlamayacak GİB ölçüm metoduna ihtiyaç doğmuştur (17). Son teknolojik gelişmeler klinisyenlere ayaktan 24 saat boyunca GİB monitörizasyonu sağlamıştır. Bu yöntem, göze uygulanan kontak lensin GİB değişikliklerine paralel olarak bir çıkış sinyali oluşturması ve bu sinyalin kayıt cihazına aktarılması ile verilerin bilgisayardaki yazılım programı aracılığıyla grafik olarak görselleştirilmesi temeline dayanmaktadır. Son çalışmalar 24 saat sürekli GİB izleminin klinik uygulama ile entegre edilmesi gerektiğini ve bunun glokomatöz görme kaybının azaltılmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Psödoeksfoliasyon (PEX) glokomu sekonder glokomun en sık ve en önemli nedeni olup, GİB'nin yüksek olması, GİB fluktuasyonunun diurnal değişiklik göstermesi, hızlı optik sinir hasarı ve görme alanı kaybı nedeniyle glokomun şiddetli ve progresif bir alt tipidir (18). Primer açık açılı glokom (PAAG) ise glokomun en sık görülen formu olup çeşitli risk faktörlerinin tanımlandığı multifaktöriyel bir hastalıktır.

Bu çalışmanın amacı; yeni tanı almış PEX glokomu, PAAG ve PEX sendromu olgularında 24 saatlik GİB monitörizasyonu sonuçlarını karşılaştırmak ve bu amaçla kullanılan Triggerfish kontakt lensinin (TKL) tolerabilitesi ile oküler yüzeyde etkilerini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

GİB monitörizasyonu amacıyla kullanılan yöntemler 3 grupta incelenebilir.

1. Self Tonometri

Çeşitli cihazlar evde hastaların kendi kendine GİB ölçümü yapması için geliştirilmiş, ancak hataları olduğu görülmüş ve yaşlı glokom hastaları için teknik açıdan zorlayıcı olarak bulunmuştur (19). Self tonometri yöntemi ofis ölçümlerine önemli bir ek katkı sağlamasına rağmen, uyku esnasındaki GİB davranışı hakkında bilgi sağlamamaktadır.

2. Kalıcı GİB Monitörizasyonu

Kalıcı GİB monitörizasyonu ile datalar aylar veya yıllarca saklanabilmektedir. Bu yöntemde GİB ölçüm sensörlü cerrahi implantlar kullanılmaktadır. Collins içerisine gaz doldurulmuş plastik bir haptan oluşan bir çift spiral coil basınç sensörünü 50 yıl önce tanımlayarak bu yönteme öncülük etmiştir (20). GİB değişimi sıkıştırılmış gaz kabarcığı oluşturarak, rezonans frekansında takip eden değişikliklere neden olmaktadır. Basınç sensörü manyetik alan ve kablosuz bağlantı aracılığı ile fonksiyon göstermektedir. Bazı araştırmacılar bu yaklaşımı modifiye ederek, katarakt cerrahisi sonrası göz içerisine yerleştirilen intraoküler lens (İOL) içerisine basınç sensörünü yerleştirmektedir (21). Bu yaklaşım son zamanlardaki biyo-

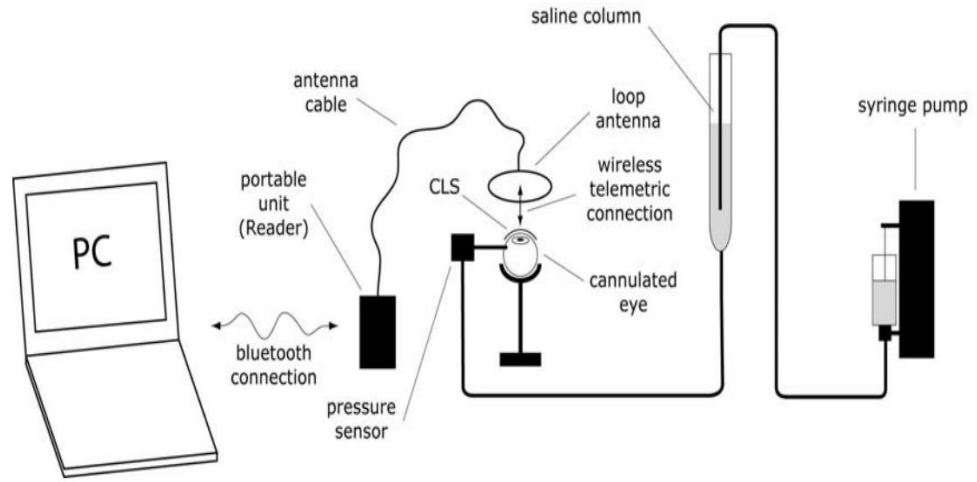
mühendislik ve nanoteknolojik gelişmeler sayesinde uygulanabilir hale geldi. Downs ve ark.(22) insan olmayan primatlarda uyarlanmış telemetrik, implante edilebilir yeni bir GİB monitörizasyon kayıt cihazı geliştirdiler. Sistemin 7 ay boyunca doğru GİB monitörizasyonunu sağladığı gösterildi. Kayıt cihazının implantasyonu orbital kemik ve ön kamarayı içeren geniş cerrahi girişim gerektirmektedir. İnsanlarla ilişkili henüz bir kayıt olmayıp, klinisyenler ve hastalar tarafından kabul görüp görmeyeceği belli değildir. Benzer olarak Todani ve ark.(23) sürekli GİB ölçümü için halka benzeri intraoküler cihaz geliştirmiş, 25 ay boyunca tavşan gözlerinde lens ön kapsülüne yerleştirerek umut verici sonuçlar elde etmişlerdir. İnsanlar üzerindeki sonuçlar merakla beklenmektedir. Bu teknolojik cihazın yakında piyasaya çıkması beklenmektedir. Halen bütün bu yaklaşımların ortak sınırlaması cerrahi implant olması ile ilgili güvenlik sorunları olmasıdır. Rutin katarakt cerrahisi sonrası GİB sensörlü İOL implantasyonu hastaların bunu kabul etmesini kolaylaştırabilir. İnsanlarda rutin klinik kullanılmaya başlamadan önce kesin risklerin ortaya çıkarılması gerekmektedir. Bu riskler implantasyon sonrası cihazın arızaları, cihazın toksik reaksiyon yapabilmesi, zamanla yeniden kalibrasyon ihtiyacı olabilecek sinyal kayması yaşayabilmesidir. Diğer bir dezavantaj hangi hasta grubunda bu yaklaşımların yararlı olacağı ile ilgili kısıtlılıklardır.

3.Geçici GİB Monitörizasyonu

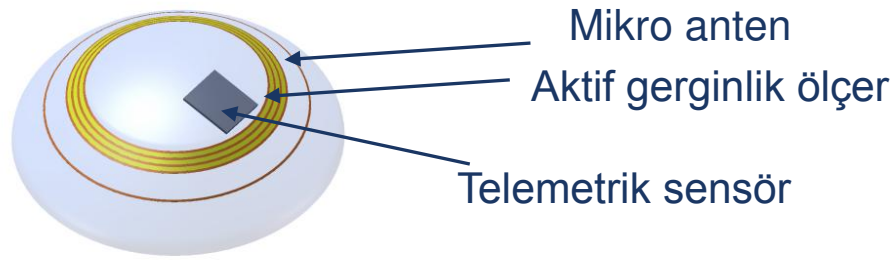
Geçici GİB monitörizasyonu kalıcı yöntem alternatif non-invazif bir yöntem. Potansiyel avantajları cerrahi implant olmaması, erken geri dönüşüm sağlayabilmesi ve yaygın kullanılabilirliği olarak ifade edilebilir. Maurice tarafından 50 yıl önce geliştirilen otomatik kayıt tonometresi hantal ve kafaya sabitlenen metalden oluşan kullanıma elverişsiz bir cihaz olduğundan yaygın kullanım ve gelişim imkanı bulamadı (16). Greene ve Gilman ilk kez GİB monitörizasyonu için kontakt lens kullanımı fikrini ortaya atan kişilerdir (2). Yumuşak kontakt

lens içerisine GİB değişimi ile ilişkili korneoskleral bileşkedeki değişiklikleri algılayacak 2 gerginlik ölçer yerleştirilebileceğini tasarlamışlardı. En büyük dezavantajı kontakt lensin meridyonel aıdaki değişiklikleri algılayabilecek tasarıma sahip olması gerekliliğiydi. Maliyet nedeniyle bu gerçekleştirilemedi. 2009 yılında Twa ve ark.(24) dinamik kontr tonometri (DTC) ucunda sert kontakt lens içine piezoresistif sensör entegre ederek 100 Hz oranında ölçüm sağladılar. Sensörün konturlu prob içerisinde yer alması ile korneal parametre ve ölçüm hatalarının minimize edilmesi amaçlandı. Sağlıklı gönüllülerde 100 dk ölçüm yapılabil-diği gösterildi. Sınırlı bir ölçüm olmasının yanı sıra sert kontakt lens içeriyor olması, hasta konforsuzluğu, sensörün kontakt lensin merkezinde olması nedeniyle oluşan görme kaybı bu yaklaşımın dezavantajlarıydı.

2004 yılında Leonardi ve ark.(25) yumuşak kontak lens içerisine gerginlik ölçer yerleştirme konseptini güncelleyerek, 2009 yılında kullanım onayı alan (**CE: *Conformité Européenne***) ticari bir ürün geliştirdiler. SENSİMED Triggerfish® (Sensimed AG, Lausanne, Switzerland) disposable kontakt lens sensörü (KLS) sürekli GİB monitörizasyonu sağlamak amacıyla geliştirildi. KLS korneal eğrilik ve çevresindeki değişiklikleri ile intraokuler basınç değişikliğinin ilişkili olması esasına dayalıdır (25). Bir mmHg GİB değişikliğinin santral korneal kurvatrde 3 m değişim yaratığı gösterilmiştir (25). GİB değişiminin indüklediği KLS ıkış sinyali ilk kez kanüle domuz gözlerinde in vitro model ile ortaya konmuştur (**şekil 1**) (26). KLS içerisinde gömülü olarak mikroişlemci, aktif ve pasif gerginlik ölçerler ile anten bulunmaktadır (**şekil 2**).



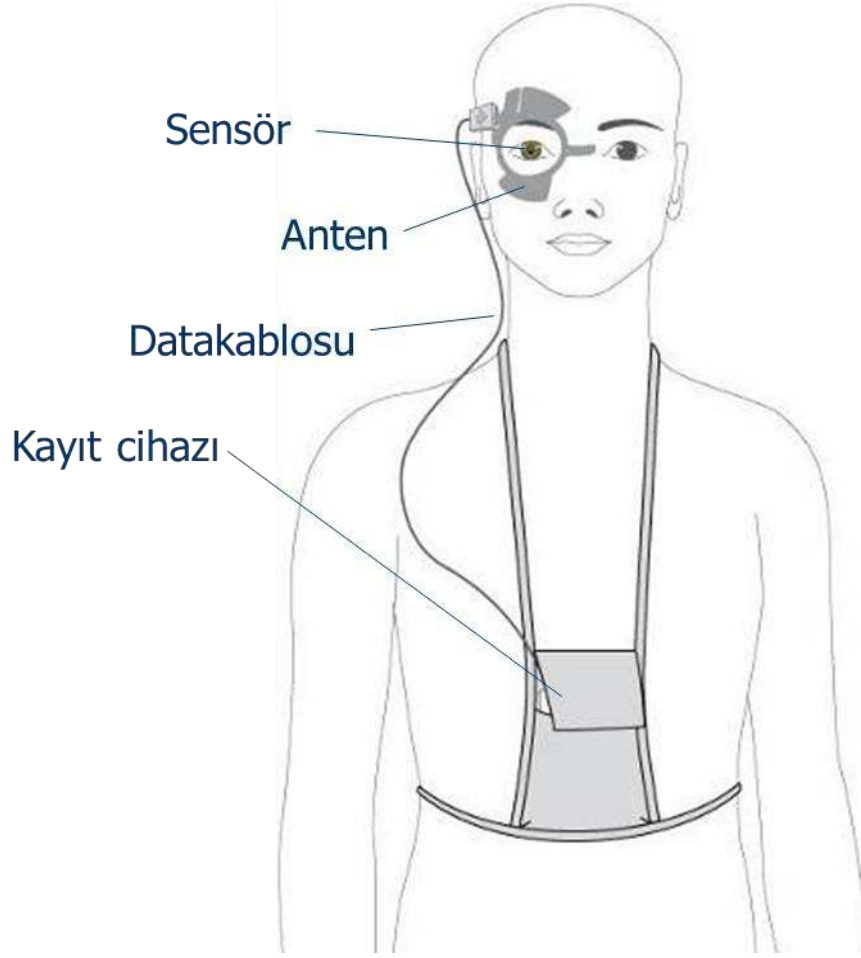
Şekil 1: Triggerfish kontakt lens sensörü çalışma prensi



Şekil 2: Triggerfish kontakt lensinin içerisinde gömülü bileşenler

Dairesel yay şeklindeki aktif gerginlik ölçerler kontakt lensin 11,5 mm'lik kısmında yer almaktadır. Pasif gerginlik ölçerler, termal kompanzasyon için kullanılmakta, radyal yerleşimli ve ölçüm yapmamaktadır. Sensörler platinyum-titanyum karışımı olup, mikroişlemci, gerginlik ölçme değişiklikleri ile orantılı çıkış sinyali göndermektedir. Veri transferi kablosuz bağlantı ile patch içerisine gömülmüş olan periorbital antene ve oradan da şarj ile çalışan kayıt cihazına aktarılmaktadır. Kayıt cihazını içerisinde bulunduran portabl ünite hastanın bel bölgesine

bağlanmaktadır(**Şekil3**).



Şekil 3: Triggerfish Kontakt Lens Sistemi

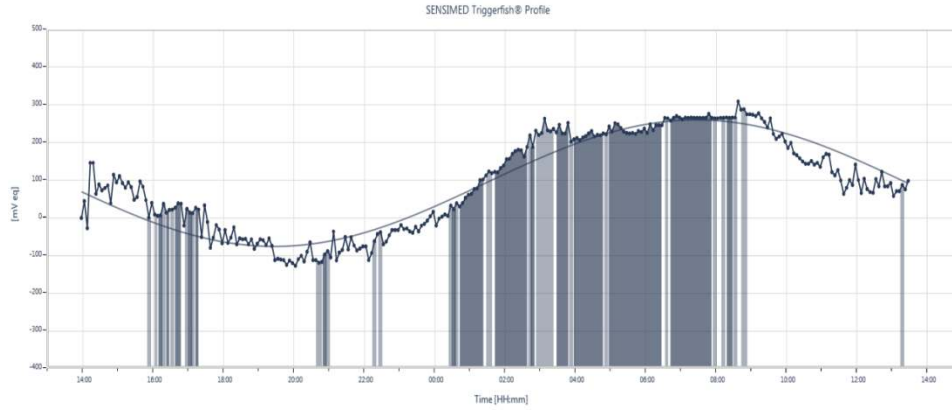
TKL yumuşak, silikon materyalden yapılmış olup disposabl'dır. Dk/t 125 olup, hiper oksijen geçirgenliğine sahip bir lenstir. Hidrofobik bir materyalden yapılmış olmasına rağmen plazma yüzey tedavisi uygulanıp hidrofilik hale getirilmiştir. Oküler yüzeye iyi oturması için 1 adet total çap (Dia) 14.1 ve 3 farklı eğrilik yarıçaplı (BC) (8.4 mm, 8.7 mm, 9.0 mm) kontak lens üretimi mevcuttur. TKL santralde 586 μm , periferde 260 μm kalınlığındadır. Hangi parametrelerde hangi kontakt lensin önerildiği tabloda belirtilmiştir (**Tablo 1**). Oküler yüzeye iyi oturması, gerginlik ölçerlerin korneadaki küçük değişiklikleri algılayabilmesi ve hareket ile ilişkili artefaktlardan etkilenmemesi için önemlidir. Software 24 saatlik GİB grafiğini çizmek üzere dizayn edilmiş olup her ölçüm noktasında oküler pulsasyon, sistolik ve diyastolik pikler, oküler

pulsasyon amplitüdleri ve kalp hızı ile orantılı GİB fluktuasyonu ile oluşan oküler pulsasyon frekanslarına ulaşmak mümkündür. Çıkış sinyali elektrik voltaj eşdeğeri (mV) şeklinde olup, bu korneoskleral bileşkede ölçülen konformal değişikliklerden kaynaklanmakta ve kayıt cihazına aktarılmaktadır. KLS tarafından algılanan göz içi basıncının korneoskleral bileşkedeki etkisi, oküler volüm ve basıncın sıvıların basınç altında sıkıştırılamaması prensibi ile ilişkilidir. İntraoküler yapılarıdaki konformal değişikliğe rağmen gözün total volumu etkilenmemektedir. Basınç oküler dış yüzeyde her yöne eşit uygulanmakta ve intraoküler volümün bu yapılarıdaki gerilmeye karşı direnç oluşturması ile belirlenmektedir. GİB değişikliği göz içeriğindeki volüm değişikliği ile kısmen kornea ve skleradaki rezistansın volüm üzerindeki geriliminin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

Tablo 1: Keratometrik değerlere göre kontakt lens seçim tablosu

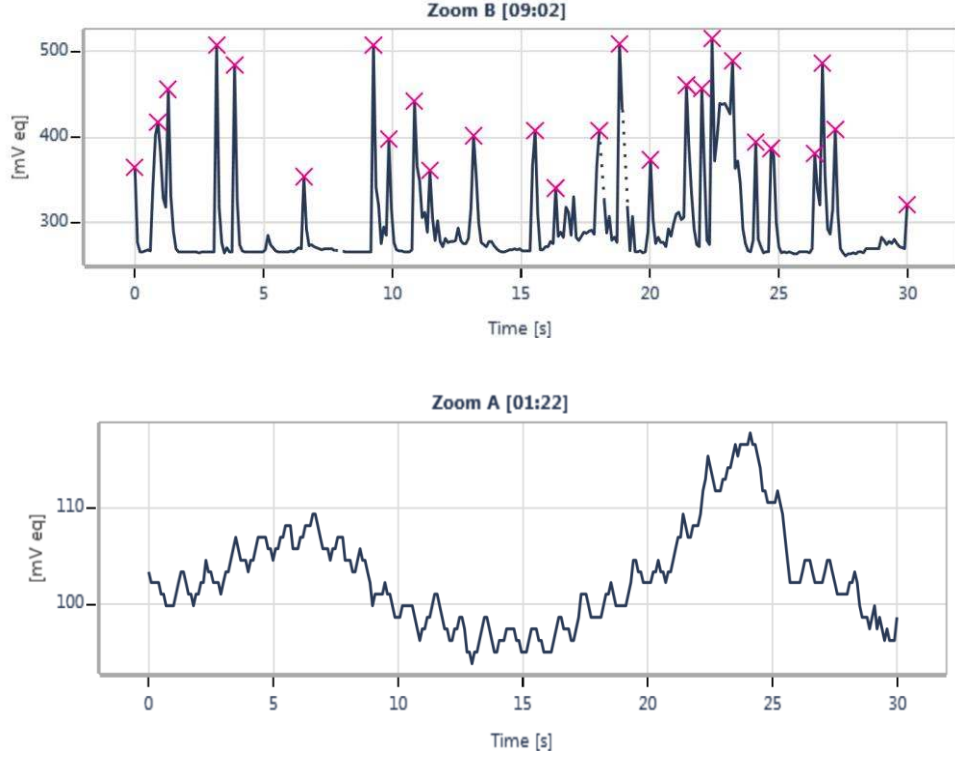
Santral Korneal Keratometri	7.0 – 7.65 mm (44 - 48 D)	7.0 – 7.65 mm (44 - 48 D)	7.65 – 8.4 mm (40 – 44 D)	7.65 – 8.4 mm (40 – 44 D)
Korneoskleral Profil	Düzgün	Belirgin	Düzgün	Belirgin
Temel Eğri (BC)	Dik (8.4 mm)	Medium (8.7 mm)	Medium (8.7 mm)	Düz (9 mm)

TKL yaklaşık olarak her 5 dakikada bir, 30 sn boyunca ölçüm yapılarak 24 saat boyunca 288 noktadan oluşan bir grafik elde edilmektedir. Kaydedilen profiller bilgisayar ara yüzünde grafik olarak görselleştirilmektedir (**Şekil 4**).



Şekil 4: Kontakt lens sensörü ile 24 saatlik GİB monitörizasyonu örneği. Y aksındaki ölçek elektrik voltaj değişikliğini (mVolt olarak) göstermektedir. Yazılım akrofaz (pik sinyali) ve amplitüdünü kosinor ritmometri kullanarak otomatik olarak hesaplamaktadır. Uykuda geçen dönemler göz kırpmayı tespit eden yazılım kullanılarak bulunabilir.

Cihazın en önemli avantajı 24 saat boyunca uyku periyodunu bozmadan ayaktan GİB fluktasyonlarını kayıt altına alabilmesidir. Cihaz göz kırpma ve göz hareketlerinin GİB üzerine etkisi gibi yararlı ve tamamlayıcı bilgiler sağlayabilmektedir. Ayrıca oküler pulse amplitüdləri sürekli olarak bakılabilmektedir (**şekil 5**). Majör kısıtlılığı çıkış sinyalinin mmHg olarak verilmemesidir. KLS çıktısının mmHg olarak kalibrasyonu aynı göze simultan KLS ve tonometri yapılmasını gerektirdiğinden uygulanabilir görünmemektedir. KLS ile tonometri karşılaştırılması karşı göz ile yapılabilir. KLS kalibrasyonuna en iyi yaklaşım kalıcı olarak yerleştirilen intraoküler cihazlarla yapılabilir.



Şekil 5: Otuz saniyelik bir döneme ait detaylı görünüm. Üstteki resimde hasta uyanık olup bu süre içinde 26 kere göz kırpmıştır. Görülen büyük pikler kontakt lens sensörü üzerine göz kırpmaları hareketlerinin etkilerini yansıtmaktadır. Aradaki küçük hareketler ise okuler pulsasyonları temsil eder. Altındaki resimde ise hiç göz kırpmaları hareketi olmadığından anlaşıldığı üzere hasta uyumaktadır. Burada yazılım, okuler pulsasyonları temsil eden küçük değişikliklere uyum sağlamak üzere y- eksenindeki ölçeğini otomatik olarak değiştirmiştir.

Güvenirlilik

Bu cihaz yumuşak kontakt lens içine entegre edildiği için refraksiyon düzeltilmesi için kullanılan standart yumuşak kontakt lenslerdeki gibi yan etkilere neden olabilmektedir. PAAG ve glokom şüphesi olan 40 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 7 gün arayla aynı göze 24 saat boyunca TKL uygulandığında, 38 hastada (%96) cihaz ilişkili oküler yan etkiler görülmüş, bu yan etkiler 36 hastada (%90) hafif olarak kabul edilmiştir. En sık görülen yan etkiler bulanık görme (%82), konjonktival hiperemi (%80) ve süperfisyel punktat keratit (%15) olmuştur. PAAG olan 2 hastada orta düzeyli süperfisyel punktat keratit ve bulanık görme görülmüştür. Glokom şüphesi olan 2 hastada 7 gün arayla yapılan her iki TKL uygulaması sonrası şiddetli oküler hiperemi görülmüştür (27). Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan ilk çalışmada cihaz ilişkili herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir. Freiberg ve ark.(28) yaptıkları çalışmada; TKL'nin gece gözde kalmasının santral kornea kalınlığında bazale göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yaptığını belirtmişler ancak kontrol grubu olarak alınan diğer gözle arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Hubanova ve ark.(29) anterior segment oküler koherens tomografi (OKT) ile yaptıkları çalışmada TKL'nin gece gözde kalmasının, diğer gözle kıyaslandığında korneal kurvatür ve kalınlığında küçük ama anlamlı değişiklik yaptığını belirtmişler. Bu değişikliklerin KLS çıkış sinyali etkileyip etkilemediği bilinmemekte ancak küçük etkileri olduğu varsayılmaktadır.

Tekrarlanabilirlik

Yeni bir cihaz ortaya çıktığında tekrarlanabilirliğini ortaya çıkarmak önemlidir. Ancak anatomik parametrelerden farklı olarak GİB dinamik bir süreç olup intrinsik ve ekstrinsik faktörlerle birlikte sirkadiyen ritimden etkilenmektedir. İn vitro yapılan çalışmalarda KLS çıkış sinyali manometrik değerlerle iyi korelasyon göstermesine rağmen, oküler yüzeye kontak lensin iyi oturması gerektiği gibi pratik nedenlerden dolayı in vivo insan ve hayvan

modellerinde korelasyon yakalamak zordur. PAAG ve glokom şüphesi olan 40 hasta üzerinde yapılan çalışmada 7 gün arayla aynı göze 24 saat boyunca TKL uygulandığında tekrarlanabilirlik açısından uygun bulunmuştur (24). Mottet ve ark. da (30) 12 sağlıklı genç gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada KLS'nin benzer şekilde % 95 oranında tekrarlanabilir sonuçlar verebildiğini bildirmişlerdir.

24 Saatlik Göz İçi Basıncı Monitörizasyonunun Klinik Önemi

Klinik ofis saatlerindeki tek ölçümden 24 saatlik GİB monitorizasyonuna geçiş, paradigmatik bir değişiklik olup, tek ölçüm yerine 288 farklı ölçüm söz konusudur. Çıkış sinyali mmHg olarak değil, elektriksel sinyal (mV) olarak ölçülmektedir. Modifiye cosinor tekniği ile 24 saat boyunca elde edilen çıkış sinyal verileri kullanılarak, sirkadiyen GİB ritminin pikleri, düşüşleri ve amplitüdüleri görülebilmektedir. 24 saat GİB monitörizasyonu sonucunda glokom yönetiminde olası faydalar şu şekilde özetlenebilir.

- Erken tanı

 - Risk faktörü varlığında

- Bireysel tedavi

 - GİB ritmine göre

- Progresyonun önlenmesi

 - Zamana bağlı GİB piklerinin frekans ve amplitüdülerine göre tedavi algoritmi

- Alternatif tedavi

 - Fiziksel ve emosyonel stres ilişkili GİB yüksekliklerinde, davranış değişikliği

- Uyumun geliştirilmesi

 - Kontrolsüz GİB paterninin ve antiglokomatözlerin etkisinin hastalara gösterilmesi ile

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mayıs 2014 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvurup yeni glokom tanısı alan ve ilaç kullanmayan 3 PEX glokom hastası, 2 PAAG hastası ile glokom tanısı olmayan ama PEX sendromu bulunan 1 olgu olmak üzere, toplam 6 olgu dahil edildi. Hastaların her iki gözünde de glokom tanısı mevcudiyetinde, daha kötü evredeki göz seçildi.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyularak yapıldı ve protokolü Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü tarafından bilimsel proje desteği kapsamında finansal olarak desteklendi.

Çalışmaya Genel Olarak Dahil Edilme Kriterleri;

- 1- Başlangıç – orta evre PAAG veya PEX glokomlu hastalar ve glokomu olmayan PEX sendromlu olgu
- 2- 18 yaş üzerinde olmak
- 3- Glokom nedeni ile tedavi almamış veya 6 haftadan uzun bir süre tedaviye ara vermiş olmak
- 4- Refraksiyon değerleri sferik değer $\leq \pm 5D$, silindirik değer $\leq \pm 3D$ olan bireyler
- 5- Düzeltilmiş görme keskinliği $\geq 20/40$ olan bireyler

Çalışmadan Genel Olarak Dışlanma Kriterleri;

- 1- Silikon intoleransı olmak
- 2- İleri kuru göz hastalığı olmak
- 3- Son 1,5 ay içinde herhangi bir göz ilacı kullanmış olmak

- 4- Göz cerrahisi veya laser işlemi geçirmiş olmak
- 5- Kontakt lens kullanım kontrendikasyonu olmak
- 6- Kapak veya oküler yüzey hastalığı olmak
- 7- Retina sinir lifi tabakası (RSLT), optik disk veya görme alanını etkileyebilecek intraokuler veya nörolojik hastalığı olmak
- 8- Açı kapanması öyküsü veya gonyoskopide kapanabilir açıya sahip olmak
- 9- İnflamatuvar göz hastalığına sahip olmak
- 10-Sistemik antihipertansif (B blokör, diüretik) kullanmak

Glokom hastalarının özellikleri;

- 1- İlk tanıda GİB ≥ 21 mmHg olanlar.
- 2- Gonyoskopide açısı açık olanlar (grade 3-4)
- 3- Glokomatöz optik sinir değişiklikleri olanlar;
 - a. Optik disk başında (özellikle alt veya üst kutupta) lokal olarak rimde çentiklenme olması
 - b. Optik diskteki rapor edilmiş çanaklaşma artışı
 - c. Peripapiller RSLT’de lokal veya yaygın anormallikler
 - d. Optik disk riminde veya peripapiller RSLT’de hemoraji bulunması
- 4- Glokomla uyumlu görme alanı değişiklikleri olanlar (Hodapp kriterlerine göre) ;
 - a. İki ardışık görme alanı testi ile doğrulanmış anormal glokom yarı alan testi
 - b. Ardışık 2 görme alanı testinde PSD $< \%5$ olması
 - c. İki ardışık test sonucunda patern deviasyon olasılık haritasında $p < \%5$ olarak belirlenmiş 3 adet bitişik anormal nokta ; bunlardan birinin olasılığı $p < \%1$ olmalı ve hiçbirisi kör nokta ile birleşik olmamalı

Glokomu olmayan ancak PEX sendromlu olgunun özellikleri: GAT ile yapılan ardışık 3 günlük ölçümünde GİB in 18 mmHg’dan küçük olması, glokomatöz optik nöropati olmaması, normal görme alanına sahip olunması, OKT ile RSLT analizinin normal sınırlarda olması idi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara işlem öncesi en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ölçümü, keratometrik ölçüm, ön ve arka segment biomikroskopik muayenesi, gonyoskopi ile açı muayenesi, GAT ile GİB ölçümü, Humphrey Görme Alanı cihazı (Humphrey Field Anayzer, II; Carl Zeiss meditec, Inc., Dublin, CA, ABD) ile standart akromatik perimetri (program 24-2, SITA – standart) muayenesi, Oküler Cevap Analizörü (ORA, Ocular Response Analyzer, Reichert Depew, N.Y. USA) cihazı ile korneal histerezis (CH), korneal rezistans faktör (CRF), Goldmann ile korele göz içi basıncı (GİBg) ve korneal-kompanse göz içi basıncı (GİBcc) ölçüldü. Spectral Cirrus HD OKT cihazıyla (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA, USA) ile SKK değerlendirilmesi yapıldı. Tüm hastalara ön segment fotoğraf çekimi gerçekleştirildi.

Çalışmaya katılan kişilere santral korneal yarıçaplarına (BC) uygun olarak (BC:7.54 mm-8.44 mm) orta boy (BC:8.7) SENSİMED Triggerfish® (Sensimed AG, Lausanne, Switzerland) disposable TKL seçildi. BC 7.54 mm' den düşük eğrilik yarıçapı için dik (BC:8.4), 8.44 mm üstündeki değerler için düz (BC:9.0) olan kontakt lensi seçmek gerekirdi. TKL takılmadan önce 3 defa GAT ile GİB ölçümü alınarak ortalaması başlangıç GİB olarak alındı. TKL takılarak 15 dakika sonra göz kırpması ile lensin hareketi ve santralizasyonu ile lensin pozisyonu, yüzey ıslanabilirliği, konjonktival hiperemi değerlendirildi. Gözün etrafına çıkış sinyali kayıt cihazına aktarmak için anten ve bel bölgesine askılık kısmı ile birlikte kayıt cihazı takıldı. TKL takılma aşamaları **Resim 1**'de görülmektedir.



Resim 1: Triggerfish kontakt lens takılma aşamaları

Kayıt başlatılarak hastalar evlerine gönderildi. Hastalardan 24 saat boyunca yaptıkları günlük rutin aktiviteleri yazarak kayıt altına almaları istendi. Hastalara ihtiyaç duydukları takdirde kullanmak üzere suni göz yaşı damlası verildi. Hastalardan araç kullanmamaları, metal çerçeveli gözlük takmamaları ve banyo yapmamaları istendi.

Yirmi dört saat sonra tekrar kliniğe başvuran hastaların kayıt cihazı durduruldu, TKL ve anten çıkarılarak 3 defa GAT ile GİB ölçümü yapılarak, ortalaması bitiş GİB olarak alındı. TKL çıkarıldıktan sonra EDGK muayenesi, ön ve arka segment biyomikroskopik muayenesi, SKK, ORA ile CH, CRF, GİBg, GİBcc ölçümü yapıldı ve ön segment fotoğraf çekimi tekrarlandı. Kayıt

cihazındaki veriler bilgisayara bluetooth ile aktarılarak 24 GİB grafikleri elde edildi.

Kayıt cihazından elde edilen sirkadiyen GİB profili, Fish yazılımı kullanılarak analiz edildi. Yine Fish yazılım programı kullanılarak uyku ve uyanıklık dönemleri tespit edildi. Hastaların doldurmuş oldukları aktivite raporu ile programın tespit ettiği uyku dönemlerinin uyumu teyit edildi.

GİB profili, Fish yazılımı kullanılarak matematiksel olarak analiz edilebilmektedir. Bu analizler “Cosinor” ve “Bifazik Cosinor” analizleridir. Cosinor modeli tüm Trigger Fish profiline bir kosinus dalga formu yerleştirilmesidir. Bifazik cosinorda ise model basit kosinus dalga formu ve onun birinci harmoniğinin toplamının yerleştirilmesinden oluşur. Bu model hem akrofaz hem de batifaz belirlenebilmesine izin verir. Batifaz model eğrisindeki en düşük noktayı, akrofaz ise model eğrisindeki en yüksek noktayı tanımlar. Bifazik cosinor modeli biraz daha kompleks olmakla beraber Trigger Fish profiline daha iyi uyum sağlar.

Bu analizler için kullanılan formüller şöyledir:

Cosinor (tek harmonik):

$$f(t) = M + A1 \cdot \cos(2\pi / \tau \cdot t + \Phi1)$$

Bifazik Cosinor (dual-harmonik):

$$f(t) = M + A1 \cdot \cos(2\pi / \tau \cdot t + \Phi1) + A2 \cdot \cos(2 \cdot 2\pi / \tau \cdot t + \Phi2)$$

M: Mesor (ortalama Trigger Fish değeri)

A1: İlk fundementalin amplitüdü

A2: İkinci fundementalin amplitüdü

$\Phi1$: ilk harmoniğin akrofazı

$\Phi2$: ikinci harmoniğin akrofazı

τ : periyod

t: zaman

Fish yazılım programının sağladığı cosinor analizi ile akrofaz ve bunun amplitüdü belirlendi ve not edildi. Akrofaz eğer gündüz uyanıklıkta meydana gelirse “diurnal akrofaz”, eğer nokturnal uyku periyodunda meydana gelirse “nokturnal akrofaz”, eğer amplitüd 75.4 mV eq ve altında ise “düşük amplitüdü” kabul edildi (31). Ayrıca yine Fish yazılım programının sağladığı bifazik cosinor analizi kullanılarak akrofaz ve batifaz zamanları kayıt edildi ve bunların amplitüdü belirlendi. Akrofaz ve batifaz amplitüdülerinin toplamı PEX sendromlu, PEX glokomlu ve PAAG tanılı hastalar arasında karşılaştırıldı.

Her bir bireyin 24 saatlik sirkadiyen GİB grafiği görsel olarak da incelendi ve GİB eğrilerinin azalma veya artma gösterdiği zaman dilimleri ile stabil seyrettiği zaman dilimleri tespit edildi. Bu sırada GİB pikleri incelendi ve bir saati aşan pikler “uzamış pik “ olarak kayıt edildi.

Bir gün; sabah saat 6:00 - 11:00 arası, öğleden sonra-akşam 12:00 -23:00 arası ve gece 24:00- 5:00 arası olmak üzere 3 farklı periyotta değerlendirildi (32). Bu periyotlarda en düşük ve en yüksek GİB ilişkili ortalama mV eq değerleri hesaplanarak hasta grupları arasında karşılaştırıldı.

TKL kullanımının tolerabilite ve güvenilirliğinin incelenmesi amacıyla TKL takılması öncesi ve sonrasında konjonktival hiperemi ve kornea boyanması açısından hastalar biyomikroskopta muayene edildi. Konjonktival hipereminin değerlendirilmesi için ORA Kırmızılık Skalası’ndan (© 2001, ORA Inc.) faydalandı. Tüm olgular işlem öncesi ve sonrası bu skala ile konjonktival hiperemi yönünden her iki gözde değerlendirildi. Bu skalaya göre; 0 = yok (normal), 1 = hafif (temelde palpebral ve bulber konjonktivaya yoğunlaşmış kızarıklık, 2 = ılımlı (palpebral veya bulber konjonktivanın daha belirgin kızarıklığı), 3 = ağır (palpebral veya bulber konjonktivanın çok belirgin kızarıklığı), 4 = çok ağır (palpebral veya bulber konjonktivanın ileri derecede kızarıklığı) olarak skor verildi.

TKL kullanımı ile ilişkili olabilecek muhtemel korneal boyanmayı değerlendirmek üzere Modifiye Oxford Skalası (MOS) kullanıldı. Bu skala ile korneal boyanma değerleri işlem öncesi ve sonrası her iki gözde

değerlendirildi. Bu skalaya göre “Grade 0” hiç boyanan nokta bulunmaması, Grade 1 minimal boyanma, Grade 2 hafif, Grade 3 orta derecede boyanma, Grade 4 ciddi boyanma anlamına geldi.

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile yapıldı. TKL takılmadan önceki gün ve TKL takıldıktan sonraki gün (1. ve 2. gün) bireylerin TKL uygulanan ve uygulanmayan gözleri arasındaki fark SKK, CH, CRF, IOPg, IOPcc ve EDGK ölçümlerinin ortalamaları ile MOS ve ORA kırmızılık skalasına ait skorlar *Mann Whitney U* testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışmamıza katılan olguların akrofaz, batifaz, toplam amplitüd değerlerini hasta grupları arasında karşılaştırmak için *tekrarlanmış ölçümlerde varyans analizi* yapıldı. Sabah, öğle-akşam ve gece periyotlarının en düşük ve en yüksek GİB ilişkili mV eq değerlerini karşılaştırmak için *Kruskal Wallis* testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ düzeyi farklılıkları anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 6 olgunun 12 gözü (hastaların TKL takılmayan diğer gözleri kontrol olarak) dahil edilmiştir. Olguların 5'i erkek (%83.3), 1'i bayandı (%16.7). Katılımcıların ortalama yaşı 61.6 ± 7 (54 - 75) idi. Hastalardan 3'ü PEX glokom (%50), 2' si PAAG (%33.3) tanısı, 1 i PEX (%16.7) sendromu tanısı almıştı. Yeni tanı konulan glokom hastalarının hiçbirine henüz ilaç başlanmamıştı. Olguların hiçbirinde daha önce kontakt lens kullanımı öyküsü yoktu.

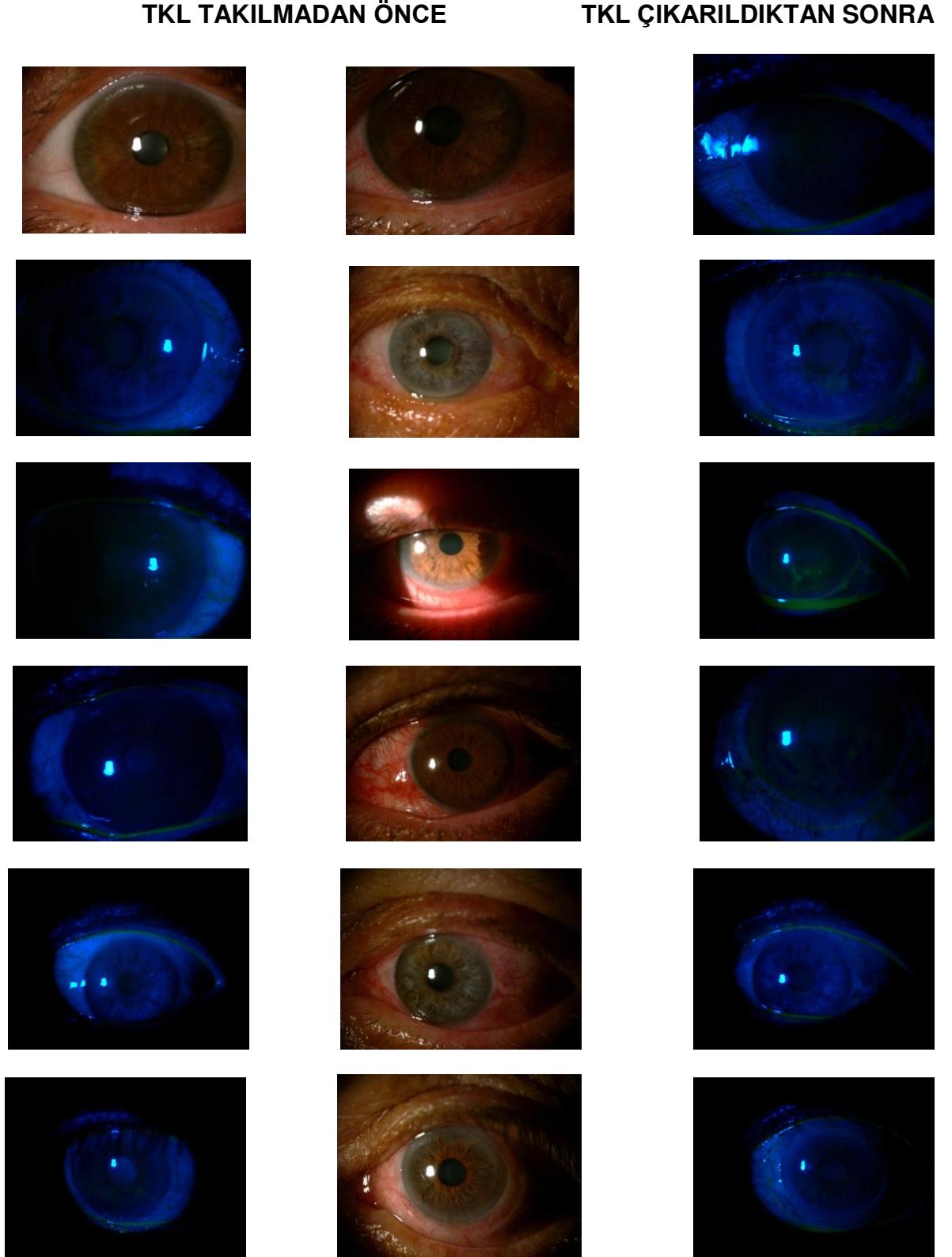
Hastaların TKL takılan çalışma gözleri ile TKL takılmayan kontrol gözleri arasında TKL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonraki SKK ve ORA parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (tümü için $p>0.05$, *Mann-Whitney U testi*) (**Tablo 2**).

Tablo 2: TKL takılmadan önce (1. gün) ve çıkarıldıktan sonra (2. gün) santral kornea kalınlığı ve Okuler Response Analizör cihazı parametreleri

İncelenen Göz	SKK 1.gün (µm)	SKK 2.gün (µm)	CH 1.gün mmHg	CH 2.gün mmHg	CRF 1.gün mmHg	CRF 2.gün mmHg	IOPg 1.gün mmHg	IOPg 2.gün mmHg	IOPcc 1.gün mmHg	IOPcc 2.gün mmHg
TKL takılmayan gözler (n:6)	518.66 ± 22.10	519.0 ± 22.18	8.45 ± 1.69	7.56 ± 2.11	12.20 ± 3.69	10.73 ± 2.92	27.45 ± 13.56	24.51 ± 12.51	28.35 ± 12.33	26.55 ± 12.67
TKL takılan gözler (n:6)	511.66 ± 32.97	514.83 ± 33,13	6.03 ± 3.01	7.0 ± 3.35	12.31 ± 2.66	10.88 ± 1.25	34.16 ± 13.79	26.58 ± 8.93	36.75 ± 12.50	29.15 ± 11.05
P değeri*	0.873	0.748	0.109	0.873	0.873	0.873	0.423	0.749	0.337	0.630

SKK:santral kornea kalınlığı, **CH:**korneal histerezis, **CRF:**korneal rezistans faktör **IOPg:**Goldman uyumlu GİB, **IOPcc:** kornea kompensasyonlu GİB, **TKL:**Triggerfish kontakt lens, *: Mann-Whitney U testi

Tüm altı olgu için TKL kullanımı öncesi ve sonrası konjonktival hiperemi ile korneal epitel defektlerini görebilmek için ön segment görüntüleri kayıt altına alındı (**Resim 2**).



Resim 2:TKL kullanımı ile ilişkili oküler yüzey değişiklikleri

MOS kullanılarak yapılan korneal boyanma değerlendirilmesinde 1. gün (TKL öncesi) TKL takılan gözler ile TKL takılmayan gözler arasında boyanma skoru açısından anlamlı hiçbir farklılık yokken, 2. gün (TKL sonrası) muayenelerinde TKL takılan gözlerde anlamlı olarak daha fazla korneal boyanma olduğu saptanmıştır (Sırasıyla $P:1.0$ ve $P:0.004$, Mann-Whitney U testi) (**Tablo3**).

ORA kırmızılık skalası kullanılarak yapılan konjonktival hiperemi değerlendirilmesinde 1. gün(TKL öncesi) TKL takılan gözler ile TKL takılmayan gözler arasında hiperemi skoru açısından anlamlı hiçbir farklılık yokken, 2. gün (TKL sonrası) muayenelerinde TKL takılan gözlerde anlamlı olarak daha fazla konjonktival hiperemi olduğu saptanmıştır (sırasıyla $P:0.699$ ve $P:0.002$, Mann-Whitney U testi) (**Tablo3**).

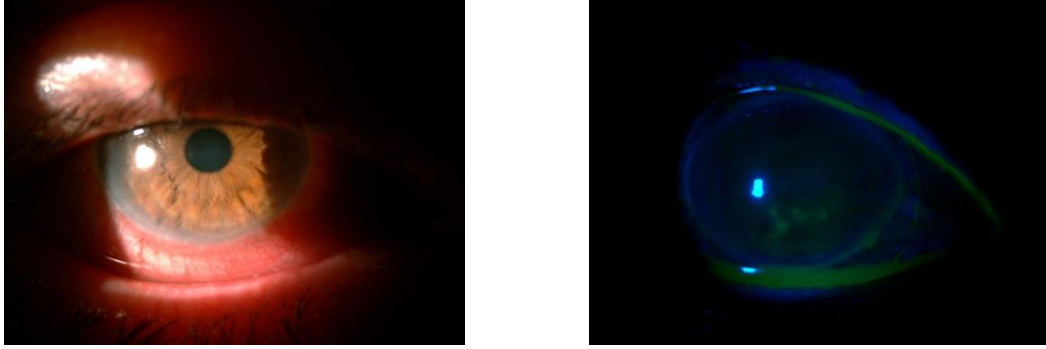
Tablo 3: TKL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonra korneal boyanma skorları ile konjonktival hiperemi skorlarının karşılaştırılması

İNCELENEN GÖZ	KORNEAL BOYANMA SKORU 1.gün	KORNEAL BOYANMA SKORU 2.gün	KONJONKTİVAL HİPEREMİ SKORU 1.gün	KONJONKTİVAL HİPEREMİ SKORU 2.gün
TKL takılmayan gözler(n:6)	0.16 ± 0.40	0.16 ± 0.40	0.50 ± 0.54	0.50 ± 0.54
TKL takılan gözler(n:6)	0.16 ± 0.40	1.83 ± 0.75	0.66 ± 0.51	3.16 ± 0.75
P değeri*	1.00	.004	.699	.002

*: Mann-Whitney U testi

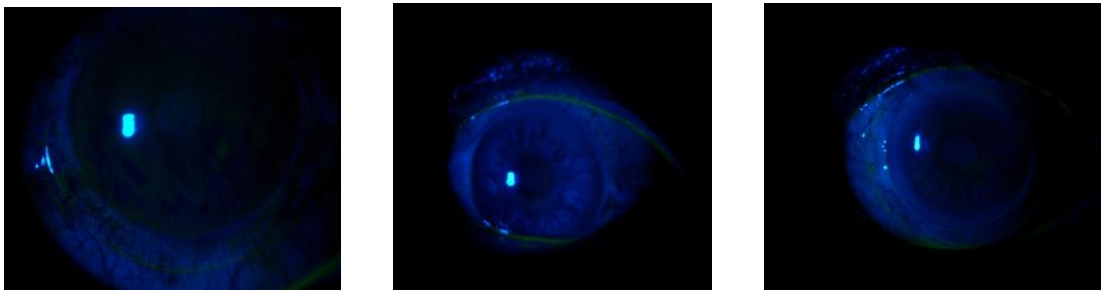
PEX glokomlu 54 yaşında olan 4 numaralı olgu gece şiddetli ağrıya uyandığını, bu nedenle suni gözyaşı damlasını damlatarak tekrar uyuduğunu,

sabah ise şiddetli irritasyon ve ağrı duyduğunu belirtmiş ve bu nedenle hastaneye sabah saatlerinde başvuru yapmıştır. Yapılan muayenesinde TKL takılan gözde fotofobi ve blefarospazm nedeni ile güçlükle yapılan muayenesinde kapak ödemi ve yoğun kemozis görülmüştür. Bu nedenle TKL planlanandan 3 saat erken çıkarılmıştır. TKL çıkarıldıktan sonra yapılan biyomikroskopik muayenede konjonktival hiperemi (ORA:4) ve kemozis, korneal boyanma (MOS:3) tespit edilmiştir (**Resim 3**). TKL çıkarıldıktan sonra bu olguda EDGK de Snellen eşeli ile 0.4 tespit edildi. Hastaya durumun geçici olduğu açıklanarak topikal antibiyotik, suni gözyaşı damla ve jel formunda reçete edildi. EDGK'deki azalma ve konjonktival-korneal bulgular 4-5 gün içinde geriledi.



Resim 3:TKL intoleransı geliştiren olgudaki kemozis, kapak ödemi ve korneal epitel defekti

Üç olguda konjonktivada KLS basınç kenar işareti görüldü (**Resim 4**). Bütün olgularda kontakt lens takılmayan gözde herhangi bir problem yaşanmadı.



Resim 4:TKL kullanımı ile ilişkili konjonktival basınç kenar işareti

(3 farklı olgu)

Bütün olgular, logMAR ile EDGK açısından TKL takılmadan (1. gün) ve çıkarıldıktan sonra (2. gün) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı (sırasıyla $P:1.00$ ve $P: 0.240$, Mann-Whitney U testi)

(Tablo 4).

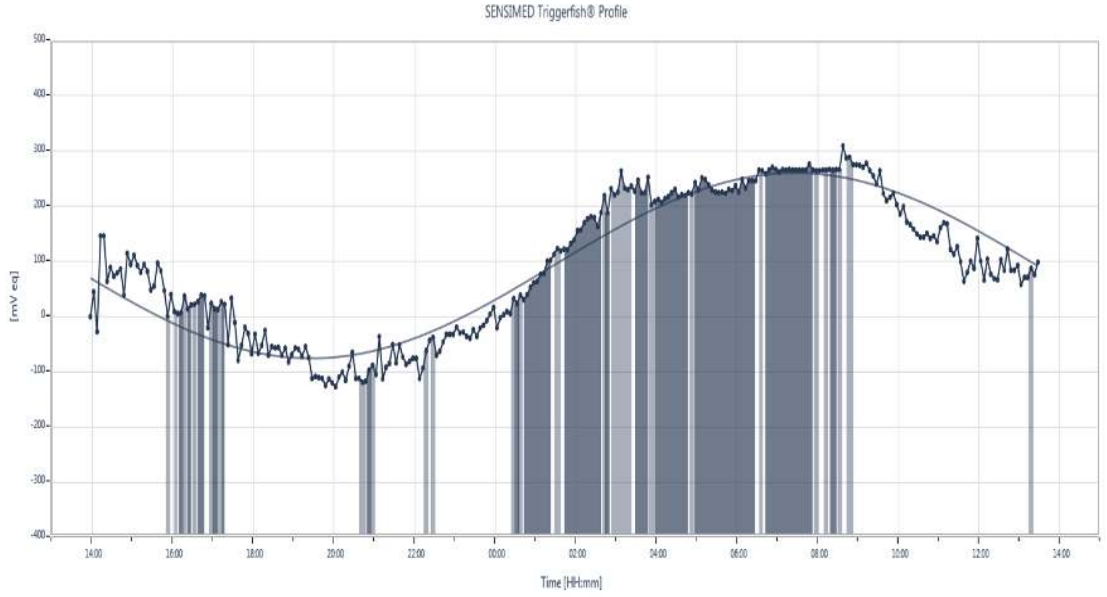
Tablo 4: TKL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonra en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından karşılaştırılması

İncelenen Göz	EDGK (logMAR) 1.gün	EDGK (logMAR) 2.gün
TKL takılmayan göz (n:6)	0.13 ± 0.24 (0.00-0.30)	0.13 ± 0.24 (0.00-0.30)
TKL takılan göz (n:6)	0.10 ± 0.15 (0.00-0.30)	0.23 ± 0.16 (0.00-0.40)
P değeri*	1.000	0.240

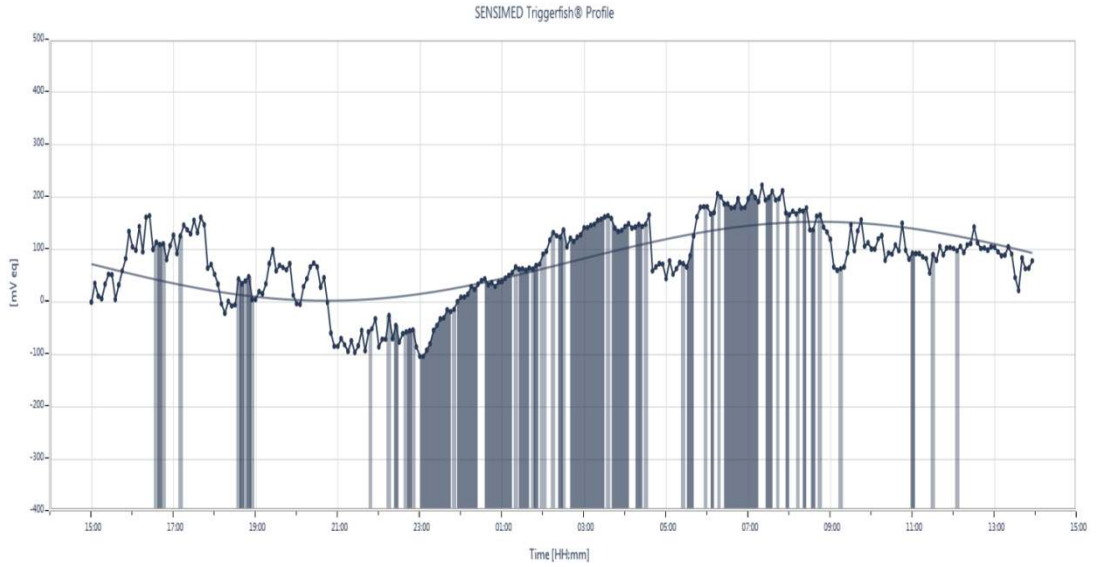
EDGK: en iyi düzeltilmiş görme keskinliği *: Mann-Whitney U testi

OLGULARIN 24 SAATLİK GİB PATERN GRAFİKLERİ

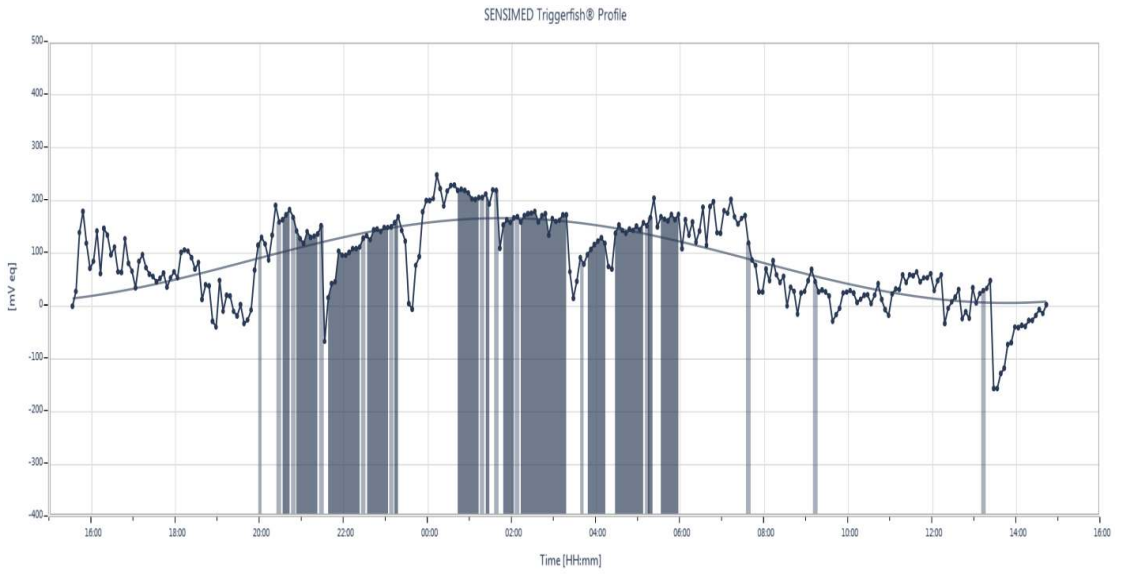
Çalışma kapsamındaki olguların 24 saatlik GİB grafik paternleri aşağıda sunulmuştur (**Şekil 6-11**).



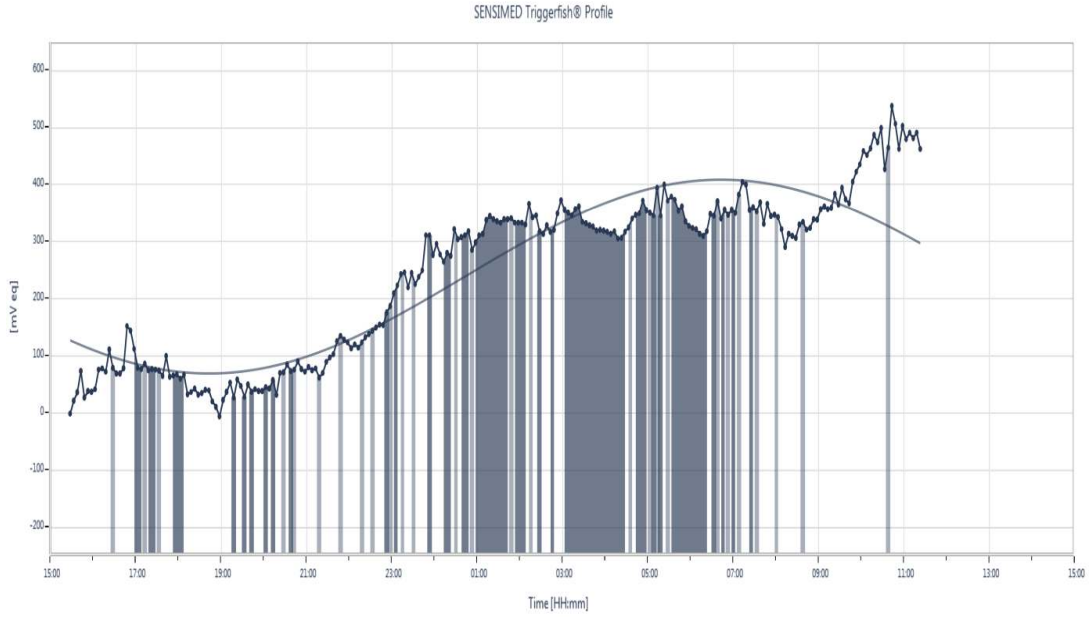
Şekil 6 (1.Olgu): Bu grafik glokom öyküsü olmayıp, PEX sendromu olan 62 yaşındaki olguya ait olup, TKL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonraki GİB 17 mmHg olarak ölçülmüştür. Eğri öğleden sonra oldukça stabil bir profil sergilemekte ancak akşam ve gece boyunca progresif olarak yükselmekte ve nokturnal bir akrofaz ortaya çıkmaktadır (amplitüd 168). GİB hastanın saat 3-9 arasında pik yapmıştır ve uyanma periyoduyla birlikte GİB öğleden sonraki seviyelerine doğru azalma göstermiştir.



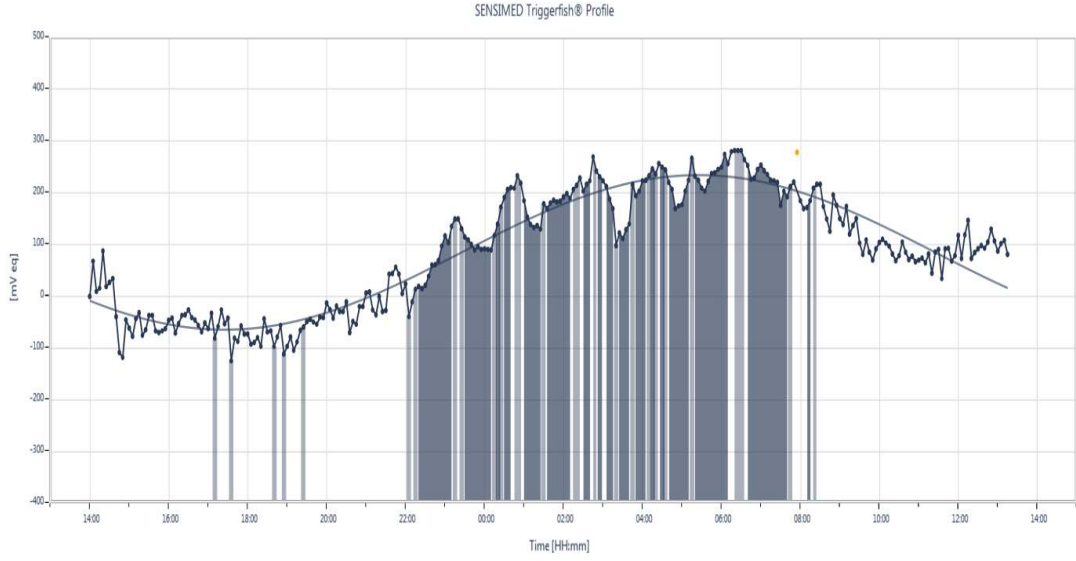
ŞEKİL 7 (2. OLGU): 63 yaşında PAAG olan bu hastamızın, TKL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonraki GİB sırasıyla 24 ve 25 mmHg olarak ölçülmüştür. Grafiğe bakıldığında; saat 14-16, 19-21 arasında 2 adet uzamış pik mevcut. Eğri uyku periyodu öncesi en düşük değerleri gösterirken, uyku periyoduyla birlikte yükselmiş ve sabah 08:43'te düşük amplitüdlü (75.4) akrofaz ortaya çıkmıştır. Sabah saat 5 civarında görülen GİB eğrisi azalması hastanın uyanması ve bir süre sonra tekrar uyuması ile ilişkili bulunmuştur. Eğri uyanma periyoduyla (sabah 9 civarı) düşme eğilimi göstermiştir.



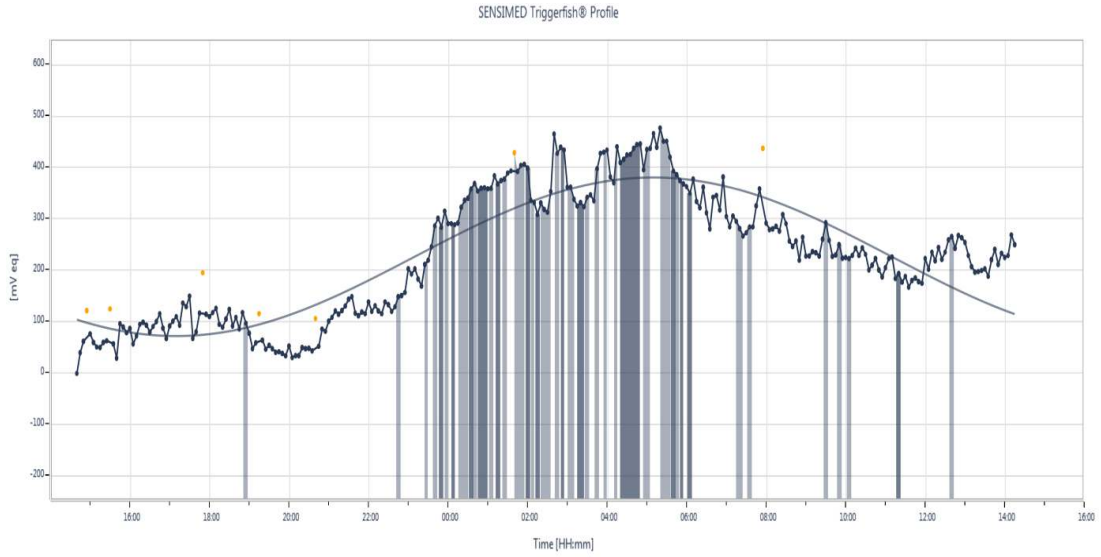
Şekil 8 (3. OLGU): 75 yaşında PAAG tanısı olan bu hastamızın, KL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonraki GİB sırasıyla 31 ve 30 mmHg olarak ölçülmüştür. Grafiğe bakıldığında en düşük GİB değerleri öğleden sonra saat 14 civarlarında kaydedilmiş, akşam 20:30 - 23:00 arasında uyuduğunu belirten hastanın eğrisinin bu aralıkta yükselme gösterdiği, uyanık kaldığı 23:0 – 1:00 arası dönemde eğrinin azalma gösterdiği, gece 1:00 – 6:00 arasında uyumakta olduğu dönemde tekrar yükseldiği (saat 3:30 da tuvalet ihtiyacı için geçici uyanma dönemi hariç) görülmüştür. Nispeten düşük amplitüdlü (80.42) eğri gösteren hastada akrofaz gece saat 01:45 civarında görülmüştür. Gece saat 24- 02 arasında 1 adet uzamış pik mevcuttur.



Şekil 9 (4. OLGU): 54 yaşında PEX glokom tanısı olan bu hastamızın, KL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonraki GİB sırasıyla 16 ve 20 mmHg olarak ölçülmüştür. GİB eğrisi, öğleden sonra 16:15 -16:45 arasında hastanın uyumasıyla yükselme göstermiş, hastanın uyanması ile azalmıştır. Hastanın uyumaya başladığı saat 23:00'a kadar eğrinin stabil seyrettiği ancak hastanın bu dönemde az göz kırptığı dikkati çekmiştir. Hasta 23:00 ile sabah 7:30 arasında uyumuştur ve bu dönemde GİB eğrisi yükselme göstermiştir. Gece 2:30 da kısa süreli uyandığını ifade eden hastanın, GİB eğrisi kısa süreli azalma göstermiş, tekrar uyuması ile yükselme trendi devam etmiştir. GİB eğrisi nokturnal akrofaz paternindedir (akrofaz saat 06:42, amplitüd 169). Hastanın 7:30'da uyanması ile GİB eğrisi azalmıştır. Bundan sonraki saatlerde hasta şiddetli ağrı nedeniyle gözüne eliyle kuvvetli manipülasyon uygulamış, bu nedenle eğrinin yükselme eğilimi gösterdiği düşünülmüştür. Uyku süresince 3 kere uzamış pik izlenmiştir (saat 03:00 ile 7:30 arasında). Hasta kontakt lensi tolere edemediği için lens 3 saat önce çıkartılmıştır.



Şekil 10 (5. OLGU): 55 yaşında PEX glokom olan bu hastamızın, KL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonraki GİB sırasıyla 22 ve 23 mmHg olarak ölçülmüştür. Grafiğe bakıldığında GİB eğrisi, gündüz hafifçe azalan bir eğim göstermiş, akşam 22:00'de hastanın uyumasıyla yükselmiş, bu yükselme hastanın uyandığı sabah 8:00'a kadar sürmüştür. Hastanın uyanması ile birlikte GİB eğrisi azalma göstermiş ve çıkarıldığı saat 13:00'a kadar stabil seyretmiştir. GİB eğrisi nokturnal akrofaz paterni göstermektedir (akrofaz 05:24, amplitud 149.3). Uyku periyodunda 5 kez uzamış pik göstermiştir (saat 23:00 ile 7 arasında).



Şekil 11 (6. OLGU): 62 yaşında PEX glokom olan bu hastamızın, TKL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonraki GİB sırasıyla 35 ve 36 mmHg olarak ölçülmüştür. Grafiğe bakıldığında GİB eğrisi 15:00 ile 23:30 arasında stabil seyretmiştir. Akşam saat 23:30 da hastanın uyumasıyla GİB eğrisi yükselme göstermiş ve bu yükselme hastanın uyandığı sabah 6:00'ya kadar sürmüştür. Hastanın uyanmasıyla birlikte GİB eğrisi azalma göstermiştir. GİB eğrisi nokturnal akrofaz paterni göstermektedir (akrofaz 05:08'de, amplitüd 154.48). Uyku periyodunda 3 kez uzamış pik göstermiştir (saat 1:00-6:00 arası). Gündüz 12:30 - 13:30 arasında bir kez uzamış pik dikkati çekmiştir.

Çalışmamıza katılan olguların akrofaz, batifaz ve toplam amplitüd değerleri ve zamanları Tablo 5' te görülmektedir. Bu amplitüdlere hasta grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $P:0.343, 0.117, 0.343$, *Kruskal Wallis testi*) (**Tablo 5**).

Tablo 5: Olguların akrofaz, batifaz ve toplam amplitüd değerleri

OLGULAR	AKROFAZ AMPLİTÜDÜ ve ZAMANI (mV eq/ saat)	BATİFAZ AMPLİTÜDÜ ve ZAMANI (mV eq/ saat)	TOPLAM AMPLİTÜD (mV eq/ saat)
1.OLGU (Pex sendromu)	226 / 6:02	-117 / 20:47	343
2.OLGU (PAAG)	182 / 5:59	-70 / 22:19	252
3.OLGU (PAAG)	134 / 02:52	31 / 12:37	103
4.OLGU (PEX glokom)	465 / 10:37	21 / 18:47	444
5.OLGU (PEX glokom)	244 / 4:34	-72 / 17:59	316
6.OLGU (PEX glokom)	398 / 3:44	48 / 19:04	350
P değeri*	0.343	0.117	0.343

PAAG: Primer açık açılı glokom, **PEX :** Pseudoeksfoliasyon

**: Kruskal Wallis testi*

Çalışmamızda bir gün sabah, öğleden sonra-akşam ve gece periyotlarına ayrılıp, bu periyotlardaki en düşük ve en yüksek GİB ilişkili amplitüdlere (mV eq) Tablo 6 'da görülmektedir. Bu amplitüdlere hasta grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P:0.263$, *tekrarlanmış ölçümlerde varyans analizi*) (**Tablo 6**).

Tablo 6: Olguların sabah, öğleden sonra-akşam ve gece periyotlarındaki en düşük ve en yüksek GİB ilişkili amplitüd (mV eq) değerleri

OLGULAR	SABAH (mVeq)	ÖĞLEDEN SONRA – AKŞAM (mVeq)	GECE (mVeq)
1.OLGU (Pex sendromu)	114	255	196
2.OLGU (PAAG)	117	214	139
3.OLGU (PAAG)	85	189	20
4.OLGU (PEX glokom)	37	116	246
5.OLGU (PEX glokom)	176	141	116
6.OLGU (PEX glokom)	98	169	105

PAAG: Primer açık açılı glokom, **PEX :** Pseudoeksfoliasyon

TARTIŞMA

Diurnal GİB dalgalanması glokomun gelişmesi ve progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır (7, 12, 33, 34). Gündüz saatlerinde yapılan GİB ölçümleri GİB'in tüm güne yayılan gerçek profili hakkında kısıtlı bilgi vermektedir. Uyku laboratuvarlarında yapılan araştırmalarda bile gerçek uyku esnasında GİB ölçülememekte, ancak hastanın uyandırılmasından sonra ölçüm yapılabilir. Bu nedenle uyku periyodu dahil devamlı GİB ölçümü sağlayacak bir yöntemin glokom yönetimine katkıda bulunması beklenmektedir. Bu amaçla yeni kullanılmaya başlanan Sensimed Triggerfish kontakt lens sistemi 24 saat boyunca kayıt yapmaktadır. Bu sistem aslında gerçek anlamda GİB kaydı yapmamakla birlikte, GİB'e bağlı limbal korneal eğrilik değişikliklerini kayıt etmektedir (15, 27). Yöntemde 24 saat içinde alınan toplam 288 ölçüm diğer GİB ölçüm yöntemlerine oranla çok daha fazla örnek sağlamaktadır. Ancak ölçümlerin birimi mmHg olmayıp, keyfi bir birim olup, kontakt lens takıldıktan sonraki ilk veri serilerinin ortalamasından başlamaktadır (0 seviyesi). Bu nedenle mmHg'ye direkt bir çevirim yapılamamaktadır. Bu dezavantajına rağmen TKL sistemi, GİB profil değişimlerinin bireyler arasında kıyaslanması, tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması, ofis dışındaki saatlerde GİB yükselme dönemlerinin belirlenmesi gibi faydalar sağlamaktadır. Bu çalışmada Sensimed Triggerfish kontakt lens sistemi kullanılarak glokom hastalarında ve glokomu olmayan ancak glokom riski bulunan bir hastada 24 saatlik kayıt yapılmıştır.

Glokom hastalarında GİB sadece rutin ofis saatlerinde ölçüldüğünde hastalarının %69'unda GİB fluktuasyonları ve pik değerleri tespit edilememektedir (35). Birçok çalışmada en yüksek GİB değerlerine gece uyku periyodunda ulaşıldığı gösterilmiştir (36, 37). Pratik hayatta glokomun klinik yönetimi hastanede GİB'nin tek bir sefer ölçümüne dayanmaktadır (38). TKL sayesinde GİB profili 24 saat boyunca izlenerek bu kısıtlamanın

giderileceği, ölçüm için hastaların gece uykudan uyandırılmasının yarattığı postural ve oküler hidrodinamik değışikliklerden GİB'nın etkilenmemesi amaçlanmaktadır.

Uyku periyodu glokom hastaları için önem arz etmektedir. Gece postural değışiklikler ve episkleral venöz basınçta artış nedeniyle GİB yükselmektedir. Uyku periyodunun kişiler arasında farklılık gösterdiği göz önüne alındığında, TKL kullanımı sonrası elde edilen grafiklerin analiziyle GİB piklerini baskılamayı hedefleyen bireysel tedavi stratejileri geliştirilebilir. Bu yöntem özellikle gece kullanılan topikal antiglokomatöz ilaçların GİB üzerinde ne kadar etkili olduğunu ve hedeflenen GİB değerlerine ulaşıp ulaşılmadığını aydınlatmada klinisyenlere yol gösterici olabilir.

Glokom hastalarında sağlıklı kişilerle kıyaslandığında uyku periyodunda değışmiş bir sirkadyen zamanlama sisteminin olduğu (39), melatonin (40) ve kortizol (41) salgılanma ritim bozukluğunun GİB paterni üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada glokom hastalarında diurnal ve nokturnal GİB profili incelendiğinde gece daha fazla GİB piki ve daha büyük fluktasyonların olduğu rapor edilmiştir (12, 37). Hughes ve ark. (37) uyku laboratuvarında yaptıkları çalışmalarında glokomlu (PAAG ve NTG) olguların yarısından fazlasında GİB pikinin ofis saatlerindeki değerlerden 5 mmHg daha fazla olduğunu ve ortalama GİB sirkadiyen varyasyonunun 9.4 mmHg olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada yeni glokom tanısı alan ve ilaç kullanmayan 3 PEX glokom hastası, 2 PAAG hastası ile glokom tanısı olmayan ama PEX sendromu nedeniyle glokom riski bulunan 1 olgu olmak üzere toplam 6 olgunun 6 gözüne TKL uygulandı. Olgulardan elde edilen 24 saatlik GİB eğrileri incelenerek PEX glokom ve PAAG hastalarının sirkadyen ritmi arasında bir farklılık olup olmadığı araştırıldı. Bildiğimiz kadarıyla literatürde PEX sendromu ve PEX glokomu tanılı hastalarda TKL uygulamasına ait hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Mansouri ve ark. (31) TKL kullanımı ile ilgili kendi deneyimlerini açıklamak için cosinor ritmometri yöntemini kullanırken, Luca ve ark'ı (32) ise basit sinüs fonksiyonunu kullanmışlardır. Biz de bu çalışmamızda Fish yazılım programının sağladığı “cosinor” ve “bifazik cosinor” yöntemlerinden faydalandık.

Çalışmamızda glokom öyküsü olmayan 62 yaşındaki PEX sendromlu olguya TKL uygulaması yapılmıştır. TKL takılması ve çıkarılması esnasında GİB aynı(17 mmHg) olarak ölçülmüştür. Hastanın GİB eğrisi öğleden sonra oldukça stabil bir profil sergilemiş, akşam ve gece boyunca artarak nokturnal akrofaz şeklinde bir patern sergilemiştir. Uyanma periyoduyla birlikte GİB eğrisi öğleden sonraki seviyelerine doğru azalma göstermiş ve uzamış pik görülmemiştir.

Çalışmamızda henüz ilaç tedavisi başlanmamış 2 PAAG hastasına TKL uygulanmış ve sonuçları şöyle yorumlanmıştır: Her 2 hastada da TKL takılması ve çıkarılması esnasında GİB benzer değerlerde (sırasıyla 24-25 mmHg ve 30-31 mmHg) ölçülmüştür. Birinci hastada GİB eğrisi hastanın uyumasıyla yükselmiş ve sabah uyanmasıyla birlikte azalma göstermiştir ancak bu hastada akşamüzeri ve akşam dönemlerinde olmak üzere 2 adet uzamış pik dikkati çekmiştir. Bu durum glokomu olmayan ilk olgudan farklı olarak görülmektedir. İkinci PAAG hastasında ise en düşük GİB değerleri öğleden sonra kaydedilmiş, akşam 20:30-23:00 arasında uyuduğunu belirten hastanın eğrisi bu periyotta yükselmiş, uyanık kaldığı 23:00-01:00 arası dönemde azalmış, gece 01:00-06:00 arasında uyumakta olduğu dönemde tekrar yükselmiştir. Bu hastaya ait GİB eğrisi sağlıklı bireylerde olduğu gibi GİB'in uyanıklık halinde daha düşük, uykuda daha yüksek olduğunu teyit etmiştir ancak gece saat 24 -02:00 arasında 1 adet uzamış pik görülmüştür. PAAG teşhisli hastalarımızın TKL ile elde edilen GİB eğrilerinde glokomu olmayan bireyden farklı olarak uzamış GİB piki gösterebildiği, bu piklerin daha çok akşam ve gece saatlerinde yaşandığı görülmüştür.

Bu çalışmada 54, 55, 62 yaşlarında 3 yeni tanı almış PEX glokom olgusuna henüz ilaç tedavisi başlanmadan önce TKL uygulanmıştır. Bu

hastalardan elde edilen GİB eğrileri incelenmesi sonucunda; birinci olguda TKL takılmadan önce ve çıkarıldıktan sonraki GİB sırasıyla 16 ve 20 mmHg olarak ölçülmüştür. Günün aynı saatinde 2 farklı günde klinik olarak anlamlı farklılıkta GİB elde edilmesi PEX olgusunda görülebilen GİB dalgalanması olarak yorumlanmıştır. Bu hastada uyku periyodlarında GİB eğrisinin yükselme gösterdiği, uyanmayla birlikte eğrinin tekrar azaldığı görülmüştür. Bu olguda gece çok kısa süreli uyanmanın bile eğride ani bir azalmaya yol açtığı görülmüştür. PEX glokomlu bu olguda gece 3:00-7:00 arasında uzamış 3 adet pik tespit edilmiş, akrofaz sabah 6:40 civarında görülmüştür. Bu olguda kontakt şiddetli kontakt lens intoleransı geliştiği için hasta gözüne sıkıca bastırmış ve sabah uyanıklık dönemindeki eğrinin muhtemelen hatalı çıkmasına yol açmıştır.

Diğer 2 PEX glokom hastanın GİB eğrisinde gündüz saatlerinde hafifçe azalma ve stabil bir seyir, gece uyku döneminde ise yükselme tespit edilmiştir. Her iki hastada da uyanmayla birlikte GİB eğrisi azalma göstermiştir. Bu hastalardan birinde uyku periyodunda 5 kez uzamış pik, diğerinde 3 kez uyku periyodunda 1 kez de öğlen periyodunda uzamış pik görülmüştür. PEX olgularında akrofaz sabah saatleri 5:00-6:00 civarında görülmüştür.

Her 3 PEX olgusunun GİB eğrilerinin değerlendirilmesi sonucunda uzamış pik sayısının PAAG sayısından daha fazla olduğu ve bunun ağırlıklı olarak uyku periyoduna denk geldiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte PEX olgularında daha fazla fluktuasyonla ilişkili olabilecek geniş amplitüd aralığının, PEX glokomun neden daha fazla agresif seyrettiği konusunda bize fikir verebilir.

Bu çalışmada hastaların sirkadyen GİB paternleri incelenerek paternin “diurnal akrofaz”, “nokturnal akrofaz” veya “belirgin bir akrofaz göstermeyen” şekillerden hangisine uyduğu incelendi. *Diurnal akrofaz* ortalama GİB’nin gündüz gecedan daha yüksek olması, *nokturnal akrofaz* ise ortalama GİB’nin gece daha yüksek olduğu anlamına gelirken, belirgin biri GİB piki göstermeyen olgular düşük “belirgin akrofaz göstermeyen” olarak kabul edildi

(31). Bu tanımlamalardan yola çıkarak, çalışmamızda 5 glokomlu olgunun 4'ünde de (% 80) (PEX glokomlu olguların hepsi, 1 PAAG olgusu) nokturnal akrofaz görülmüştür. PAAG tanılı 1 olgu ise düşük amplitüdlü bir GİB eğrisi sergilemiş olup belirgin bir akrofaz izlenmemiştir (**Şekil 7**). Benzer şekilde Luca ve ark.(32) TKL uygulayarak nokturnal akrofazı sağlıklı kişilerde %70 oranda bulmuşlardır. TKL ile yapılmış bir başka çalışmada ise glokom tanılı veya glokom şüphesi olan hastalarda iki farklı günde tekrar edilen uygulamalarda %62.9 oranda nokturnal akrofaz, %14.3 oranda belirgin akrofaz göstermeyen düşük amplitüdlü patern tespit edilmiştir. (31).

İnsanlarda 24 saatlik GİB ritmine hormonal ve nöral aktivitelerdeki değişiklikler etki etse de, nokturnal akrofaza en büyük katkıda bulunan faktörün uykuda supin şekilde uzanma pozisyonunun olduğuna inanılmaktadır (13, 42). Düşük amplitüdlü GİB paterninde ise GİB profili adeta yassıdır. Bunun muhtemel sebepleri bu hastalarda uzanma pozisyonunda daha az GİB yükselmesi olabileceği gibi, hastalığa bağlı GİB pikleri olmaması veya uygulanan oküler hipotansif tedavi olabilir (31).

Çalışmamızda kosinor analizi ile akrofaz zamanı ve amplitüdü, bifazik kosinor analiziyle de hem akrofaz hem batifaz amplitüdlü ve zamanları belirlenmiştir. Burada akrofaz bir GİB eğrisindeki en yüksek noktayı, batifaz ise en düşük noktayı tanımlamaktadır. TKL ile hastalarımızdan elde ettiğimiz GİB eğrilerinde akrofaz PEX glokomlu olgularda sırasıyla 06:42, 05:24 ve 05:08 saatlerinde, PAAG olgularında ise sabah 08:43 ve gece 01:45'te görülmüştür. PAAG olgularından akrofazın sabah saatlerinde görüldüğü olgu (08:43), sirkadyen GİB paterni olarak "belirgin akrofaz göstermeyen" düşük amplitüdlü formdadır.

Sağlıklı kişiler üzerinde yaptıkları uyku laboratuvarı çalışmalarında Liu ve ark.(43 ile TKL ile yaptıkları çalışmada Luca ve ark(32). gece en yüksek GİB değerine sırasıyla sabaha karşı 5:30 ve 4:00' da ulaşmışlardır. Bizim çalışmamızda ise glokom olmayan olgumuzda sabah saat 7:00 civarında akrofaz görülmüş, uyanma periyoduyla birlikte GİB düşme eğilimi göstermiştir. PEX sendromlu bu olguda glokomlu olgulara benzer şekilde

nokturnal akrofaz paterni görülmüştür ve amplitüdü yüksektir (168.7 mV eq) (Şekil 1).

Bu çalışmada GİB piki (akrofaz) sağlıklı gönüllüyle kıyaslandığında glokom olgularında daha erken gerçekleşti. Bu durum Luca ve ark.(32) çalışmasıyla benzerlik göstermektedir, ancak bizim hastalarımızda herhangi bir anti glokomatöz ilaç kullanımı söz konusu değildi. Luca ve ark. yaptığı çalışmadaki hastalar prostaglandin analogu kullanmaktaydı ve ilaç kullanımı GİB eğrisi üzerine etki etmiş olabilir. Prostaglandin analogları GİB'ni gün içinde uniform olarak azaltsa da en çok uygulamadan 12-18 saat sonra (yani gündüz) etkili olmaktadır. Bu nedenle prostaglandin analogu kullanan hastalarda GİB pikleri, sağlıklı bireylerden farklı olarak daha çok gecenin ilk saatlerinde beklenebilir (32).

TKL ile elde edilen 24 saatlik eğride 1 saati aşan pikler uzamış pik olarak değerlendirilmiş ve çalışmamızda da incelenmiştir. Bizim çalışmamızda uzamış GİB piki gece periyodunda PAAG de 1 olguda görülürken, bir olguda ise akşamüzeri ve akşam saatlerinde olmak üzere 2 adet uzamış pik saptandı. PEX glokomlu olguların hepsinde gece uzamış GİB piki saptandı. Benzer şekilde Luca ve ark.(32) PAAG'de, NTG'den biraz daha fazla olmak üzere, 3 hastanın 2 sinde gece periyodunda uzamış GİB piki saptamışlardır. Çalışmamızda PEX glokomlu hastalarda gece periyodunda 3-5 kez arasında değişen uzamış GİB izlenmiştir. Bildiğimiz kadarıyla daha önce ilaç kullanmayan PEX glokomlu olgularda TKL ile GİB profili incelenmemiştir. Çalışmamızda PEX glokomlu hastalarda PAAG olgularına göre daha çok sayıda ve nokturnal dönemde uzamış GİB piki tespit edilmiştir. Bu bulgu oldukça hızlı progresyon gösterdiği bilinen PEX glokomunun yönetimine katkıda bulunabilir. Olgu sayısı kısıtlı olmakla birlikte, PEX glokomlu hastalarda gece oluşan uzamış GİB piklerini baskılamak için etkinliği gece boyunca devam eden veya maksimal etkinliğini gece gösteren okuler hipotansif ajanların kullanılmasını önerebiliriz.

PEX glokom PAAG ile kıyaslanınca daha agresif bir seyir göstermektedir. (44). Genellikle ortalama GİB değerleri PEX glokomda daha yüksek

seyretmekte **(45)** ve 24 saatlik periyotta kısa süreli GİB fluktuasyonları PEX glokomda daha fazla olarak görülmektedir **(46)**. GİB fluktuasyonlarının fazla olmasının glokom progresyonu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur **(47)**. Kısa süreli GİB fluktuasyon, ortalama GİB düzeyi ile ilişkisi ise net değildir **(35)**. Huchzermeyer C. ve ark. **(48)** PEX glokomu ile kontrol gruplarını (PAAG, OHT ve sağlıklı grup) kıyasladığında kısa süreli GİB fluktuasyon düzeylerinin daha fazla olduğu ancak ortalama GİB düzeylerinin ise gruplar arasında benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda bifazik cosinor analizi sonucunda elde edilen akrofaz ve batifaz amplitüdlere ve GİB fluktuasyonunu yansıtabileceği düşünülerek bu amplitüdlere toplamı incelenmiştir. PEX sendromu ve PEX glokomlu olgularda, PAAG'lu olgular ile kıyaslandığında amplitüd toplamının daha yüksek olduğu görülmeye rağmen (Tablo 5), yapılan istatistiksel analizde ise gruplar arasında amplitüdlere açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bunun temel nedeni olgu sayısının sınırlı olmasıdır. Daha yüksek sayıda yapılacak TKL çalışmalarında bunun tespit edilebileceği öngörülebilir. Luca ve ark. **(32)** PAAG ile sağlıklı olgu kıyaslandığında fluktuasyonun PAAG'da daha fazla gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bildiğimiz kadarıyla tedavi almamış PEX glokom olgularında TKL ile akrofaz ve batifaz amplitüdlere PAAG ile kıyaslayan çalışma bulunmamaktadır.

Grippo ve ark. **(49)** pnömotometre ile oküler hipertansiyon (OHT), sağlıklı ve glokom hastalarını uyku ve uyanıklıkta takip etmişler, 24 saatlik grafik oluşturmuşlar, glokoma dönecek OHT hastalarının eğrileri glokom hastalarınınki ile benzerlik gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Glokom riski olan olgularda sirkadiyen GİB ritmi glokom hastalarınınki ile benzerlik gösterdiğinden bizim çalışmamızda da PEX sendromlu olgu, PEX glokom hastalarına benzer bir sirkadyen ritim (geniş amplitüd farkı) gösterdiği görülmüştür. Bundan dolayı TKL uygulaması glokom riski olan hastalarda glokoma dönüşme ihtimalini yansıtarak bireysel tedavi planlanmasında faydalı olabilir.

Çalışmamızda ek analiz olarak bir gün sabah saat 6:0-11:00 arası, öğleden sonra-akşam 12:00- 23:00 arası ve gece 24:00- 5:00 arası olmak üzere 3 farklı periyotta değerlendirilmiştir **(32)**. Bu periyotlarda en düşük ve en yüksek GİB ilişkili mV eq değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildiğinde PEX sendromu, PAAG ve PEX glokomlu hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak bu durum gruplarda sırasıyla 1, 2 ve 3 hasta olmasına bağlanabilir. Hastalarımızın GİB profilleri kalitatif olarak incelendiğinde PEX sendromlu hastalarda gece döneminin daha yüksek amplitüdü olduğu dikkati çekmiştir. Bu nedenle daha çok olguyla yapılacak çalışmalarda bu yüksek amplitüdün istatistiksel olarak da anlamlı düzeyde saptanabileceği düşünülmüştür.

Luca ve ark. **(32)** her birinde 10 hastanın bulunduğu PAAG, NTG ve sağlıklı bireylerden oluşan 3 ayrı gruba TKL uygulamıştır. Sabah ile öğleden sonra-akşam ve gece olmak üzere 3 farklı periyotta grupları karşılaştırmıştır. Yazarlar hem PAAG ve NTG olgularında sabah ile öğleden sonra-akşam periyodunu ve sabah ile gece periodlarının farklı olduğunu tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda bu tür bir fark grubun kendi içinde analiz edilmemiş, bunun yerine tanı gruplarını birbiriyle karşılaştırma yoluna gidilmiştir.

Mansouri ve ark. **(15)** GAT ile gündüz saatlerinde yapılan GİB ölçümlerinde kontrollü görünmesine rağmen glokomu progresyon gösteren 15 hastada TKL uygulanmış ve 24 saatlik GİB profilini izlenmiştir. Yazarlar hastalarının %69'nun en yüksek GİB değerlerinin nokturnal/uyku döneminde olduğunu, ve %80'nin uzamış GİB pikleri gösterdiğini (ki bunların % 75'i ofis saatleri dışındadır) göstermişlerdir. Bu sonuçlarla hastaların %73'ünde tedavi değişikliği yapılmıştır. Bu değişiklikler antiglokomatöz damlanın uygulama saatlerinin değişmesi, yeni damla eklenmesi, laser veya cerrahi olabilir. Dolayısıyla TKL uygulaması glokom tedavisinin bireyselleştirilmesini ve her hastaya daha uygun tedavi protokolünün belirlenmesini sağlayabilir. Bizim hastalarımızda da PEX olanlarda daha belirgin olmak üzere gece GİB artışının dikkat çektiği, bunun PEX glokom hastalarında PAAG'den daha belirgin olduğu, hatta uzamış GİB piklerinin PEX hastalarında daha çok

olmasının dikkat çektiği görülmektedir. Bu nedenlerle PEX glokom hastalarında PAAG hastalarına göre daha agresif tıbbi tedavi veya ek tedavi (laser, cerrahi vb) yapılmasında fayda olacağı düşünülmektedir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda bahsedildiği gibi gündüz GİB profili, gece GİB profilini yansıtmamaktadır ve tedavi stratejileri yalnızca gündüz profiline göre geliştirilirse yeterli olmayacaktır **(50)**.

Daha önceki çalışmalarda bahsedildiği gibi TKL kullanımı sonrası anlamlı ciddi yan etki görmedik **(27, 51)**. Çalışmamızda TKL kullanımı ile ilişkili korneal boyanma paternini gösteren MOS ve konjonktival hiperemiyi değerlendiren ORA skalasında (diğer göz ile kıyaslayınca) anlamlı artış saptadık. Lorenz ve ark.**(52)** da glokom ve sağlıklı olgular üzerinde yaptıkları araştırmada çalışmamıza paralel olarak TKL kullanımı sonrasında MOS ve ORA skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptamışlardır.

Çalışmamızda bir hasta da kapak ödemi gelişmesi üzerine TKL 3 saat erken çıkarmak zorunda kalındı. Bunun nedeni olarak gözden kaçmış bir blefarite sekonder göz kuruluğu ile ilişkili intolerans veya daha önce tanı konmamış silikon alerjisi olabileceğini düşündük. Mansouri ve ark. da **(15)** yaptığı çalışmada bir hastada mevcut olan ileri göz kuruluğu nedeni ile TKL takıldıktan 13 saat sonra, 24 saat dolmadan kontak lensin çıkarmak zorunda kalındığını belirtmişleridir.

Çalışmamızda ön segment OKT ile yaptığımız SKK ölçümlerinde TKL çıkarıldıktan sonra SKK da bütün olgularda ortalama 3.7 μm artış olduğu görülmüş ancak TKL takılmayan diğer gözle kıyaslandığında bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamıza paralel olarak, TKL çıkarıldıktan sonra SKK da bazale göre Friberg ve ark.**(28)** 14 μm , Hubanova ve ark. **(29)** 4.4 μm artış bulmuş ve istatistiksel olarak anlamlı kabul etmişlerdir. Luca ve ark.**(32)** ise SKK de bir değişiklik bulamamışlardır. TKL'nin kornea biyomekaniği üzerine etkileri değerlendirildiğinde ORA parametreleri üzerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu durum olgu sayısının sınırlı olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın temel kısıtlıkları; cihazın çıkış sinyalinin mV eq olarak vermesi ve bunun mmHg olarak kalibre edilip, standardize edilememesidir. Gece uyku periyodunda kornea şekil ve kalınlığının çıkış sinyalini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise maliyetin yüksek olması nedeni ile hasta sayısının sınırlı olmasıdır. İncelenebilecek bir başka konu ise antiglokomatöz ilaç başlandıktan sonra olgularımızda GİB profilinin nasıl değişeceği.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma PEX glokom ile PAAG'li olguların GİB paterninin TKL kullanılarak karşılaştırılmasını ortaya koyan ilk çalışma niteliğindedir. Ayrıca çalışmamız TKL kullanımının ORA cihazı ile ölçülen korneal biyomekanik parametreler üzerine etkisini araştıran ilk çalışmadır.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sensimed Triggerfish® disposable kontakt lens sensörü 24 saat boyunca sürekli GİB monitörizasyonu sağlamak amacıyla geliştirilmiş yeni bir uygulamadır. Bu sayede günün farklı saatlerinde ve vücut pozisyonu ile ilişkili GİB değişiklikleri hastanın günlük aktivitesini etkilemeden ve uyku laboratuvarına gerek duymadan incelenebilmektedir. Bu çalışmada yeni tanı almış PEX glokomu, PAAG ve PEX sendromu olgularında TKL ile 24 saatlik GİB monitörizasyonu yaparak sonuçlarını karşılaştırmak ve TKL'nin tolerabilitesi ile oküler yüzeyde etkilerini incelenmesi amaçlandı.

Çalışmada TKL ile elde edilen GİB profili PEX glokomlu 3 hasta ve PEX sendromlu olguda *nokturnal akrofaz* paterni gösterdi. PAAG hastalarından birinde nokturnal akrofaz, diğerinde düşük amplitüdlü akrofaz paterni izlendi. PEX glokomlu hastaları hepsinde PAAG hastalarına kıyasla gece uyku döneminde daha çok sayıda uzamış GİB piki görüldü.

Hastaların TKL takılan gözlerinde diğer gözlerine kıyasla SKK ve ORA parametreleri ve EDGK açısından fark bulunmadı. TKL takılan gözlerin tümünde konjonktival hiperemi ve korneal boyanmaya farklı derecelerde rastlandı, ancak hiçbir hastada kalıcı bir olumsuzluk etki görülmedi. Blefariti olan bir hasta dışında tüm hastalar 24 saat boyunca TKL uygulamasını iyi tolere etti.

Yirmi dört saatlik GİB monitörizasyonu artık bir realite olup sirkadiyen GİB paterninin incelenmesinin glokom yönetimine sağlayacağı katkı göz ardı edilemez. TKL özellikle konvansiyonel yöntemlerle GİB kontrol altında olan ancak progresyon gösteren kişilerde klinisyenlere yol gösterici olabilir. Yine TKL ile özellikle uyku döneminde GİB yükselmesi ve uzamış GİB piklerinin

saptanabilmesi, hastaların uyku periyodlarına özel bireysel tedavi planlanması açısından faydalı olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, glokom hastalarında TKL uygulamasının tolere edilebilir olduğu ve TKL'nin özellikle ofis saatleri dışındaki 24 saatlik GİB davranışı hakkında aydınlatıcı bilgiler verdiği görüldü. Kontakt lens sensörü ölçümünü etkilemesi muhtemel oküler parametrelerin ve ölçüm biriminin daha iyi ifade edilip standardize edilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

AMAÇ: Triggerfish kontakt lens (TKL) kullanarak PEX (psödoeksfolyasyon) glokomu, PAAG (primer açık açılı glokom) ve PEX sendromunda sirkadiyen göz içi basınç (GİB) paternlerini incelemek ve TKL'nin tolerabilitesini ve oküler yüzey etkilerini değerlendirmek.

YÖNTEM: Yeni glokom tanısı almış ve ilaç kullanmayan 3 PEX glokom hastası, 2 PAAG hastası ile PEX sendromu bulunan 1 olgu olmak üzere, toplam 6 olgunun 6 gözüne 24 saatlik GİB monitörizasyonu için TKL takıldı. GİB eğrisine cosinor ve bifazik cosinor analizleri yapıldı. Akrofaz ve batifaz zamanları ve amplitüdları hasta grupları arasında karşılaştırıldı. Bir gün sabah (6:00-11:00), öğleden sonra - akşam (12:00- 23:00) ve gece (24:00- 5:00) olmak üzere 3 farklı periyotta değerlendirilerek, en düşük ve en yüksek GİB ilişkili mV eq değerleri hasta grupları arasında karşılaştırıldı. GİB pikleri incelendi ve bir saati aşan pikler "uzamış pik " olarak kabul edildi. TKL kullanımının tolerabilite ve güvenilirliğini incelenmek için her iki göze işlem öncesi ve sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliği(EDGK), santral korneal kalınlık (SKK) ölçümleri, Oküler Cevap Analizörü (ORA) ile korneal biyomekanik ölçümler ve biyomikroskopik muayene yapıldı. Konjonktival hiperemi ORA Kırmızılık Skalası, korneal boyanma Modifiye Oxford Skalası (MOS) ile değerlendirildi.

BULGULAR: Katılımcıların ortalama yaşı 61.6 ± 7.7 olup 5' i (%83.3) erkek, 1' i (%16.7) kadındı. Toplam 5 glokomlu olgunun 4'ünde (% 80) nokturnal akrofaz paterni görüldü; 1 olguda düşük amplitüdlü akrofaz paterni izlendi. PEX glokomlu olguların hepsinde gece uyku döneminde uzamış GİB piki görüldü. PAAG'de ise daha az sayıdaki uzamış pikler gündüz veya gece döneminde görüldü. Hastaların TKL takılan gözleri ile diğer gözleri arasında

TKL takılmadan önce ve sonrasında SKK ve ORA parametreleri ve EDGK açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$). MOS ve ORA skalası TKL uygulaması öncesinde olguların iki gözü arasında farklı değilken ($P>0.05$), TKL uygulaması sonrasında her iki skor da anlamlı düzeyde farklıydı (sırasıyla $P= 0.003$ ve $P=0.004$). *Bir olguda TKL intolerans nedeniyle 3 saat erken çıkarıldı.*

SONUÇ: TKL uygulaması ile 24 saatlik GİB profilinin incelenmesi glokom hastalarının ofis saatleri dışındaki GİB davranışı hakkında kıymetli bilgiler vermektedir. PEX glokomda nokturnal akrofaz ve uzamış GİB piklerinin sıklığı dikkati çekmiştir. TKL kullanımı güvenilir ve hastalarca iyi tolere edilebilir bir yöntem olup, korneal parametreler ve oküler yüzey üzerine anlamlı ve kalıcı bir değişiklik oluşturmamaktadır.

Anahtar kelimeler: göz içi basıncı, kontakt lens, psödoeksfolyasyon sendromu, primer açık açılı glokom, psödoeksfolyasyon glokomu, sirkadiyen

İNGİLİZCE ÖZET

PURPOSE: To investigate circadian intraocular pressure (IOP) patterns in pseudoexfoliation (PE) glaucoma, primary open angle glaucoma (POAG) and PE syndrome by utilizing Trigger Fish Contact Lens (TFCL), and to evaluate tolerability and ocular surface effects of TFCL.

METHODS: Six eyes of 6 newly diagnosed patients with no medical therapy, 3 with PE glaucoma, 2 with POAG and 1 with PE, were fitted with TFCL for 24 hours IOP monitorisation. IOP curves were analyzed with cosinor and biphasic cosinor models. Acrophase and bathyphase times and amplitudes were compared between patient groups. By evaluating one day at three different time periods, morning (6:00-11:00), afternoon-evening (12:00-23:00), and night (24:00- 5:00), lowest and highest IOP related mV eq values were compared between groups. IOP peaks were investigated and peaks exceeding one hour were accepted as “prolonged peaks”. To assess the safety and tolerability of TFCL use, before and after the procedure, both eyes were tested for best corrected visual acuity (BCVA), central corneal thickness (CCT) and corneal biomechanical measurements with Ocular Response Analyser and underwent biomicroscopic examination, Conjunctival hyperemia was evaluated with ORA Redness Scale and corneal staining with Modified Oxford Scale (MOS).

FINDINGS: Mean age of participants was 61.6 ± 7.7 , with 5 (83.3%) men and 1 (16.7%) woman. Nocturnal acrophase pattern was detected in 4 (80%) out of 5 glaucoma patients in total; 1 patient displayed low amplitude acrophase pattern. During sleep period at night, prolonged peaks were seen in all PE glaucoma patients. In POAG patients, prolonged peaks were less numerous and occurred during both day or night. No significant differences of CCT and ORA parameters and BCVA were found between TFCL fitted and other eyes of patients before and after fitting ($P > 0.05$). While MOS and ORA scales

were not significantly different between the patients' fitted and non-fitted eyes before TFCL fitting ($P>0.05$), both were significantly different after TFCL fitting ($P= 0.003$ and $P=0.004$, *respectively*). TFCL was removed 3 hours earlier than planned in one patient because of intolerance.

CONCLUSIONS: With the aid of TFCL, evaluation of 24 hour IOP profile provides valuable information about IOP patterns of glaucoma patients outside office hours. Nocturnal acrophase and frequent prolonged peaks in PE glaucoma calls attention. TFCL use is safe method, well tolerated by patients, has no significant and permanent effects on corneal parameters and ocular surface.

Key words: circadien, contact lens, intraocular pressure, primary open angle glaucoma, pseudexfoliation glaucoma, pseudoexfoliation syndrome

KAYNAKLAR

- 1.Mansouri K , Robert N, Weinreb RN. Continuous 24 hour intraocular pressure monitoring for glaucoma with a contact lens sensor – time for a paradigm change. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13545
- 2.Kaweh Mansouri. The Road Ahead to Continuous 24-Hour Intraocular Pressure Monitoring in Glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* Apr 2014; 9: 260–268.
- 3.Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle galucoma. *Lancet* 2004; 363:1711-1720.
4. Goldmann H. [Not Available]. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1954; 67:474-477; discussion, 477-478.
5. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 1993; 38:1-30.
6. Liu JH, Kripke DF, Twa MD, et al. Twenty-four hour pattern of intraocular pressure in the aging population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:2912-2917.
- 7.Liu JH, Zhang X, Kripke DF, et al. Twenty four hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1586-1590.
- 8.Liu JH, Weinreb RN. Monitoring intraocular pressure for 24 h. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:599-600

9. Mosaed S, Liu JH, Weinreb RN. Correlation between office and peak nocturnal intraocular pressures in healthy subjects and glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:320-324.
10. Weinreb RN, Liu JH. Nocturnal rhythms of intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:269-270.
11. Liu JH. Circadian rhythm of intraocular pressure. *J Glaucoma* 1998; 7:141-7
12. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, et al. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:793–7.
13. Friberg TR, Sanborn G, Weinreb RN. Intraocular and episcleral venous pressure increase during inverted posture. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:523-6
14. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:73–78.
15. Mansouri K, Shsarawy T. Continuous intraocular pressure monitoring with a wireless ocular telemetry sensor: initial clinical experience in patients open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:627-9.
16. Caprioli J, Varma R. Intraocular pressure modulation as treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011; 152:340-344 e2.
17. Hollo G, Kothy P and Vargha P. Evaluation of Continuous 24-Hour Intraocular Pressure Monitoring for Assessment of Prostaglandin-induced Pressure Reduction in Glaucoma. *J Glaucoma* 2014; 23:e6–e12

18. Jünemann AG. Diagnosis and therapy of pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmologe* 2012; 109:962-75.
19. Tarkkanen A, Ulfvess K, Ulfvess T. Self-tonometry in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248:1679-1681.
20. Collins CC. Miniature passive pressure transducer for implanting in the eye. *IEEE Trans Biomed Eng* 1967; 14:74-83.
21. Walter P, Schnakenberg U, vom Bögel G, et al. Development of a completely encapsulated intraocular pressure sensor. *Ophthalmic Res* 2000; 32:278-284.
22. Downs JC, Burgoyne CF, Seigfreid WP, et al. 24-hour IOP telemetry in the nonhuman primate: implant system performance and initial characterization of IOP at multiple timescales. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:7365-7375.
23. Todani A, Behlau I, Fava MA, et al. Intraocular pressure measurement by radio wave telemetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:9573-9580.
24. Twa MD, Roberts CJ, Karol HJ, et al. Evaluation of a contact lens-embedded sensor for intraocular pressure measurement. *J Glaucoma* 2010; 19:382-390.
24. Leonardi M 2, Leuenberger P, Bertrand D, et al. First steps toward noninvasive intraocular pressure monitoring with a sensing contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:3113- 3117.

25. Hjortdal JO, Jensen PK. In vitro measurement of corneal strain, thickness, and curvature using digital image processing. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73:5-11.
26. Leonardi M, Pitchon EM, Bertsch A, et al. Wireless contact lens sensor for intraocular pressure monitoring: assessment on enucleated pig eyes. *Acta Ophthalmol* 2009; 87:433-437.
27. Mansouri K, Medeiros FA, Tafreshi A., et al. Continuous 24-hour monitoring of intraocular pressure patterns with a contact lens sensor: safety, tolerability, and reproducibility in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:1534-1539.
28. Freiberg FJ, Lindell J, Thederan LA, et al. Corneal thickness after overnight wear of an intraocular pressure fluctuation contact lens sensor. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:e534-539.
29. Hubanova R, Aptel F, Chiquet C, et al. Effect of overnight wear of the Triggerfish sensor on corneal thickness measured by Visante anterior segment optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2013; 92:e119-123.
30. Mottet B, Aptel F, Romanet JP, et al. 24-Hour intraocular pressure rhythm in young healthy subjects evaluated with continuous monitoring using a contact lens Sensor. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131:1507-1516.
31. Mansouri K, Liu JH, Weinreb RN, et al. Analysis of continuous 24-hour intraocular pressure patterns in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 8050–8056.
32. Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P, et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle

and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol*. 2014 Apr 10. doi: 10.1111/aos.12408.

33. Singh K, Sit AJ. Intraocular pressure variability and glaucoma risk: complex and controversial. *Arch Ophthalmol* 2011; 129:1080-1081.

34. Prata TS, De Moraes CG, Kanadani FN, et al. Posture induced intraocular pressure changes: considerations regarding body position in glaucoma patients. *Surv Ophthalmol* 2010; 55:445-453.

35. Sacca SC, Rolando M, Marletta A (): Fluctuations of intraocular pressure during the day in open angle glaucoma, normal tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica* 1998; 12: 115–119.

36 Hong S, Seong GJ, Hong YJ. Long-term intraocular pressure fluctuation and progressive visual field deterioration in patients with glaucoma and low intraocular pressures after a triple procedure. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 1010–1013.

37. Hughes E, Spry P, Diamond J. 24-hour monitoring of intraocular pressure in glaucoma management: a retrospective review. *J Glaucoma* 2003; 12: 232–236.

38. Pajic B, Pajic-Eggspuchler B, Haefliger I. Continuous IOP fluctuation recording in normal tension glaucoma. *Curr Eye Res* 2011; 36: 1129–1138.

39. Drouyer E, Dkhissi-Benyahya O, Chiquet C et al. Glaucoma alters the circadian timing system. *PLoS ONE* 2008; 3: e3931.

40. Brown B, Morris P, Muller G et al. Fluctuations of intraocular pressure with sleep. I. Time course of IOP increase after the onset of sleep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988; 8: 246–248.

41. Schwartz B, Seddon JM. Increased plasma cortisol levels in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 1791–1794.
42. Mansouri K, Weinreb RN, Liu JH. Effects of aging on 24-hour Intraocular pressure measurements in sitting and supine body position. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2012; 53:112-116.
43. Liu JH, Kripke DF, Hoffman RE, et al. Nocturnal elevation of intraocular pressure in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2707–2712.
44. Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology* 1998; 105:951–968.
45. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:265–315.
46. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:643–662.
47. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000; 9:134–142
48. Huchzermeyer C, Horn F, Lämmer R, et al. Short-term fluctuation of intraocular pressure is higher in patients with pseudoexfoliation syndrome despite similar mean intraocular pressure: a retrospective case–control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Oct 14. DOI 10.1007/s00417-014-2821-1

49. Grippo TM, Liu JHK, Zebardast N et al. Twenty-Four–Hour Pattern of Intraocular Pressure in Untreated Patients with Ocular Hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:512–517.
50. Quaranta L, Katsanos A, Russo A, et al. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2013; 58: 26–41.
51. De Smedt S, Mermoud A, Schnyder C. 24- hour intraocular pressure fluctuation monitoring using an ocular telemetry sensor: tolerability and functionality in healthy subjects. *J Glaucoma* 2012; 21: 539–544.
52. Lorenz K, Korb C, Herzog N. Tolerability of 24-Hour Intraocular Pressure Monitoring of a Pressure-sensitive Contact Lens. *J Glaucoma* 2013; 22:311–316