



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMLU HASTALARDA OKÜLER PULSE AMPLİTÜDÜ’NÜN DİNAMİK KONTUR TONOMETRE İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. IŞIL IŞIKLIGİL

DANIŞMAN
Prof. Dr. Volkan DAYANIR

AYDIN 2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**PSÖDOEKSFOLİYASYON SENDROMLU
HASTALARDA OKÜLER PULSE
AMPLİTÜDÜ’NÜN DİNAMİK KONTUR
TONOMETRE İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. IŞIL IŞIKLIGİL

DANIŞMAN
Prof. Dr. Volkan DAYANIR

AYDIN 2009

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TPF-05019 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam konusunda bilimsel katkılarını esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam sayın Prof. Dr. Volkan Dayanır'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Göz Hastalıkları Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Turgay AKTUNÇ, Prof. Dr. Seyhan Bahar ÖZKAN, Prof. Dr. Sema Oruç DÜNDAR ve Prof. Dr. Erkin KIR'a, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve ihtisasım sırasında her zaman yanımda olan ve herşeyi daha kolay kılan çalışma arkadaşım Dr. Pınar EFELER APAYDIN'a teşekkür ederim.

Dr. Işıl IŞIKLIGİL

İÇİNDEKİLER	SAYFA
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psödoeksfoliyasyon Sendromu	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Psödoeksfoliyatif materyalin (PEM) özellikleri	3
2.1.3. Klinik	4
2.1.3.1. Konjonktiva	5
2.1.3.2. Kornea	5
2.1.3.3. Lens Kapsülü	6
2.1.3.4. İris	6
2.1.3.5. Ön kamara	7
2.1.4. Sistemik tutulum	7
2.1.5. Psödoeksfoliyasyon ve glokom	8
2.1.6. Genetik	10
3. PASCAL DİNAMİK KONTUR TONOMETRE	11
3.1. DKT ile ölçüm nasıl yapılır ?	15
3.2. DKT ve “gold standart” karşılaştırılması	16
3.3. SKK’nın ölçüme etkisi ve kornea patolojilerinde DKT	16
4. OKÜLER PULSE AMPLİTÜD	19
5. GEREÇ VE YÖNTEM	20
6. BULGULAR	22
7. TARTIŞMA	32
8. SONUÇ	38
9. ÖZET	39
10. İNGİLİZCE ÖZET	40
11. KAYNAKLAR	41-50

1. GİRİŞ

Glokom teşhisinde, doğru göz içi basıncını (GİB) ölçmek çok önemlidir. Bu amaçla yıllardır Goldmann Aplanasyon Tonometresi (GAT) «gold standart» olarak kullanılmıştır. Bugün kabul edilmiş tüm GİB ölçüm yöntemleri dolaylı yöntemlerdir. Goldmann, Schiotz, Perkins, Mackay-Marg ve Draeger olarak isimlendirilen araçlar «non-contact tonometer» olarak isimlendirilir. Fakat «force tonometer» olarak isimlendirilmeleri gerekir. Çünkü bunların fonksiyonları korneada bir miktar deformasyon oluşturmak için gereken gücü belirleme temeline dayanır. Bu «force tonometer»ler GİB'yi sadece statik olarak ölçebilir (1). Halbuki ölçüm anında GİB sürekli olarak değişir. Ölçüm sonucu şansa ya da operatörün tercihinə kalır.

GİB'nin sabit bir değeri yoktur. Kardiyak aktivite ile bağlantılı olarak pulsatildir. Langham olarak isimlendirilen pneumotonometre dolaylı ölçüm yapan bir alettir. Ancak bununla sürekli ölçüm yapılabilir ve GİB'deki kısa dönem pulsatil değişimleri veren bir basınç eğrisi sağlar.

Oküler pulse amplitüde (OPA) pulsatil GİB'nin minimum ve maksimum değerleri arasındaki farktır. Koroidal perfüzyonun göstergesidir (2). Kardiyak pulsasyonlara karşı oluşan oküler kan akımını yansıtır. Glokomun klinik gidişinde önemlidir. OPA, primer açık açılı glokom (PAAG) ve oküler hipertansiyon (OHT) hastalarında sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek, normotansif glokom (NTG) hastalarında sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşük bulunmuştur (3).

Psödoeksfoliyasyon sendromu (XFS) ve psödoeksfoliyasyon glokomu (XFG) olan hastalar ile normal kişilerin pulsatil oküler kan akımları (POKA) Langham Pneumotonometer ile ölçülerek karşılaştırıldığında, XFG olan hastalar ile normal kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ileri sürülmüştür (4). Bu çalışmanın amacı normal kişiler ile XFS olan hastaların «ocular pulse amplitude» değerlerini «pascal dynamic contour tonometry» (DKT) ile tespit edilerek, normal bireyler ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psödoeksfoliyasyon Sendromu

XFS, daha çok ileri yaşlarda görülen, birçok dokuda hücre dışı fibriler materyal birikimi ile karakterize bir klinik tablodur. Psödoeksfoliyasyon (PE) ilk kez 1917’de Lindberg (5) tarafından tanımlanmıştır. Vogt bu birikintilerin lens kapsülünden kaynaklandığını ileri sürerek «lens kapsülünün senil ekfoliyasyonu», glokomla birlikteliğini ise «kapsüler glokom» olarak adlandırmıştır (6).

1953 yılında Dvorak-Theobald görülen bu tablonun cam üfleycilerde görülen gerçek ekfoliyasyondan farklı olduğunu öne sürmüş ve «psödoeksfoliyasyon» olarak adlandırmıştır. Dvorak-Theobald ekfoliyasyon kelimesinin pul pul dökülme anlamına geldiğini belirtmiştir. Aşırı sıcak, travma, radyasyon, enflamasyon gibi durumlarda görülen kapsüler delaminasyonun lens kapsülünün gerçek ekfoliyasyonu olduğunu ileri sürmüştür. Katarakt cerrahisi geçirmiş gözlerde yıllar sonra psödoeksfoliyasyon materyalinin (PEM) olması lensin patogeneizde mutlak şart olmadığını göstermiştir.

Anormal elastik fibriler materyalin göz dahil birçok dokuda birikimi ile giden bu tabloya XFS denilmektedir. XFS ve glokom birlikteliğine ise XFG denilmektedir. PE birçok komplikasyona açıktır. Dar açılı glokom, fakodonezis, melanin dispersiyonu, posterior sineşiler, kornea endotel yetmezliği, lens subluksasyonları, kan-aköz bariyeri bozuklukları ve katarakt cerrahisinde oluşabilecek ciddi komplikasyonlara yatkınlık yaratması nedeniyle de önemi büyüktür.

2.1.1. Epidemiyoloji

PE’nin ilk tanımlanmasından bu yana birçok çalışma ve yapılmıştır. İnsidans ve prevelans çalışmalarında birbiriden çok farklı rakamlar rapor edilmiştir. 60 yaş üstü genel popülasyona bakıldığında tüm dünyada PE prevelansının %10 ila %20 civarında olduğu görülmektedir (7,8). Farklı toplumlarda, hatta aynı toplumda farklı bölgelerde bile çok farklı insidans ve prevelanslar bildirilmiştir ve bu ciddi farkların genetik çeşitlilikle açıklanabileceği öne sürülmüştür. Yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, iklimin PE oluşumu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı öne sürülmüştür.

PE’nin prevelansı 50 yaş üzeri bireylerde, glokom hastalarında, glokom nedeniyle operasyon geçiren hastalarda ve oküler hipertansiyonlu hastalarda artmaktadır (9). PE

İskandinav ülkelerinde en yüksek prevelansa sahiptir. PE prevelansı yaş ile birlikte artar. 50 yaşından sonra PE gelişme insidansının her 10 yıl için iki katına çıktığını rapor edilmiştir (10). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de PE prevelansı yaşla artmaktadır. Ülkemizde PE prevelansı %18'dir (11). Arıtürk ve ark.ları %16,5 olarak bildirmişlerdir. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada 50 yaş üzerinde %7,2, 60 yaş üzerinde %11,2 olarak bildirilmiştir (12,13).

Bu kadar farklı prevelansların verilmesinin nedeni halen açık değildir. Diyet, güneş ışığına maruziyet, iris rengi, otoimmünite, enfeksiyöz ajanlar, travma gibi faktörler öne sürülmüştür. Tüm bunların yanında, PE'de genetik ve genetik olmayan faktörlerin hepsinin birden etkili olduğu multifaktöriyel etiyopatogenez son zamanlarda öne çıkan bir fikirdir. Glokom hastalarında PE prevelansı, aynı yaştaki sağlıklı bireylere göre daha yüksektir. PE olan gözlerde glokom görülme sıklığı artmıştır. 100 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %7'sinde glokomatöz optik sinir hasarı, %15'inde oküler hipertansiyon (OHT) tespit edilmiştir (14).

PE tek taraflı ya da bilateral olabilir. PE için asimetrik tutulum tanımlaması daha uygundur. Diğer gözde PE'nin biyomikroskopik muayenede görülebilir hale gelmesi yıllar sürebilir, hatta hastanın yaşam süresi bunun için yeterli olmayabilir (15). Tek taraflı PE olan hastalarının 29 yıl takip edildiği bir çalışmada, diğer gözde klinik olarak görülebilir PE'nin izlenmediği bildirilmiştir (16). PE'nin klinik olarak tek taraflı olduğu hastalarda; klinik olarak PE tespit olan gözlerde diğer göze göre daha düşük görme keskinliği, daha ileri düzeyde lens kesafeti, daha yüksek göz içi basıncı değerleri, daha fazla açıcı pigmentasyonu ve genişlemeyen pupilla görülmektedir. Fakat histopatolojik çalışmalarda her iki göz konjonktiva, iris, dilatör kas ve damar duvarlarında PE materyali gösterilmiştir.

2.1.2. Psödoeksfolyatif materyalin (PEM) özellikleri

PEM biyomikroskopik muayenede lens ön kapsülü, iris ön ve arka yüzeyi, siliyer cisim, zonüller, açıcı ve retrokorneal yüzeyde görülebilen, periodik asid-schiff ile boyanan, tüy benzeri agregatlarıdır (17). İmmünohistokimyasal çalışmalar ile PEM'nin bazal membran ve elastik fibrilleri içeren bir glikoprotein-proteoglikan kompleksi olduğunu gösterilmiştir. XFS'deki önemli mekanizmalardan birinin glikozaminoglikanların fazla üretimi ve anormal metabolizması olarak ileri sürülmüştür (18). Mikrofibril demetlerinin oluşturduğu tipik fibriller amorf bir matriks tarafından çevrelenmiştir. Bu amorf matriksin elastin, tropoelastin,

amiloid P, vitronektin, fibrillin1, mikrofibril bağımlı glikoprotein ve latent TGF-beta bağlayıcı proteinler'den (LTBP1, LTBP2) oluştuğu gösterilmiştir (9).

PEM'nin yapısını tespit edebilmek adına çok sayıda enzimatik, histokimyasal ve immunolojik çalışma yapılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmaların bir kısmında PEM'nin bazal membrana benzerliğine değinilmiştir (19,20). Epitel ve endotel hücreleri tarafından sentezlenen bazal membran gözün tüm dokularında bulunmaktadır. Bazal membran yapısında glikoprotein ve proteoglikanlar yer almaktadır. Bazı araştırmacılar bu tabloya «bazal membran eksfoliyasyon sendromu» adını vermişlerdir çünkü anormal görünümlü bazal membran üzerinde ve içinde PEM'nin gösterilmiştir. PEM'nin tıpkı amiloid gibi Kongo kırmızısı ve Rutenyum boyası ile boyanabildiği bazı çalışmalarda rapor edilmiştir. Ek olarak bazı histokimyasal çalışmalar PEM'nin amiloid gibi tirozin ve triptofan ile pozitif reaksiyon verdiğini göstermiştir (21). PEM ile lens zonulleri arasındaki yakın ilişkiden dolayı bazı araştırmacılar elastin teorisi üzerinde durmuşlardır. Zonüller, bir çeşit elastin filaman olarak bilinen oksitolondan oluşmuştur (22). Bu elastik filamanlar ile PEM arasında histokimyasal ve antijenik benzerlikleri yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (22,23). 1917'de Lindberg'den beri PE'nin yapısı ve patogenezi hakkında birçok çalışma ve araştırma gerçekleştirilmiş, birçok teori ortaya atılmıştır. Fakat PEM'in yapısı henüz tam olarak açık değildir.

2.1.3. Klinik

PE'nin en önemli tanı koydurucu özelliği; dilatasyonlu veya dilatasyonsuz biyomikroskopik muayenede lens ön yüzünde görülen kirli beyaz madde birikimidir. Pupil dilate edilirse çok daha rahat farkedilebilir. Pupil tam dilate olduğunda 3 ayrı zon görülür:

Merkezi bölge: PE materyalinin merkezi bölümüdür, genellikle kenarları ortaya doğru kıvrımlı yuvarlak alandır.

Saydam ara bölge: İrisin fizyolojik hareketleri ile meydana gelen sürtünmenin etkisiyle PEM'den temizlenmiş alan olduğu düşünülmektedir. En dıştaki periferik zon ile merkezi bölge arasında, halka şeklindeki sağlam bölümdür.

Periferik bölge: En dıştaki alandır ve birçok ışınal çizgilenmeler gösterir.

Bu klasik tablo her zaman tam olarak görünmeyebilir. Klasik, hedef tahtası görünümündeki bu 3 bölgeli durumun meydana gelebilmesi uzun bir süre sonra mümkün olmaktadır. Erken dönemde biyomikroskopik muayenede lens ön kapsülü yüzeyinde mikrofibriller yaygın, mat, homojen bir tabaka olarak görünmektedir. Bu tabaka kalınlaştıkça,

irisin hareketleri ile meydana gelen sürtünme etkisi ile midperiferal bölgede üst nazal bölgeden başlayan fokal defektler oluşur. PE materyali ışınal tarzda, kirli beyaz görünüme sahiptir. PE materyali birikimi klinik olarak belirgin olmadan çok daha önce kapsül zonülleri etkilenir. Yüksek çözünürlüklü ultrason biyomikroskopi ile zonüllerdeki bu durum gözlemlenmiştir.

2.1.3.1. Konjonktiva

Konjonktiva biyomikroskopik muayenede normal görünmektedir. Fakat impresyon sitolojisi ve elektron mikroskopi ile konjonktivada PE materyali gösterilmiştir (24). Bazı çalışmalarda Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı düşük bulunmuştur bu duruma Goblet hücreleri ve aksesuar gözyaşı bezlerini içeren konjonktivada, fibriler materyalin birikiminin neden olduğu düşünülmüştür (25). Antiglokomatöz ilaç kullanmamış PE'li hastalarda göz yaşı kırılma zamanının düşük olduğunu gösterilmiştir (24).

2.1.3.2. Kornea

İleri XFS'li olgularda, PEM'yi fokal retrokorneal birikintiler şeklinde görülebilir. Korneanın endotelinde ince parçacıklar şeklinde görülür ve bu nedenle presipitasyonlarla karışabilir. Yapılan bir çalışmada endotelde ve Descemet membranında PEM tespit edilmiştir ve materyalin dejenere olmuş endotel hücreleri tarafından salındığını öne sürülmüştür (25). 1938 yılında kornea endotelinde PEM Vogt tarafından tespit edilmiştir. 1954 yılında Dvorak-Theobald endotel hücreleri içinde tespit ettikleri materyalin rejenere olan hücrelerce fagosit edildiği fikrini ortaya koymuştur. Descemet membranında düzensiz kalınlaşma oluşmaktadır. Bunun nedeni kornea endotel hücrelerinde fokal PEM salınımı, melanin granüllerinin fagositozu ve anormal ekstraselüler matriks birikimidir. Descemet'deki bu kalınlaşma ve endotel hücreleri içinde ve dışında bulunan melanin birikintileri, kornea ödemi ile klinik olarak maskelenebilir.

Speküler mikroskopi, klinik olarak PE tespit edilen gözde ve tespit edilmeyen diğer gözde, morfolojik değişiklikler ile birlikte, göz içi basıncı normal olsa bile anlamlı olarak azalmış endotel hücre yoğunluğu olduğunu göstermiştir (26,27). Endotel hücrelerinde nonspesifik ultrayapısal değişiklikler gösterilmiştir bu değişiklikler; incelleme, sitoplazmik vaküolizasyon, fokal dejenerasyon ve proliferasyon, anormal ekstraselüler matriks üretimi gibi durumlardır (25). PE'nin bu değişikliklere direk olarak neden olabildiği gibi, PE nedeni

ile meydana gelen iris hipoperfüzyonu ile aköz hümör dinamiklerindeki değişiklikler de neden olabilir. Bazı olgularda endotelde yaygın nonspesifik pigmentasyon ve «Krukenberg iği» görünümü de izlenebilir. Sonuç olarak klinik ve histopatolojik çalışmalar ve gözlemler «PE'ye spesifik keratopati» teriminin ortaya konmasına neden olmuştur. Bu tablonun tipik Fuchs' distrofisinden ayırt edilmesi gerekmektedir. Erken endotel dekompanzasyonu riski. PE'ye bağlı bu keratopati nedeni ile artar.

2.1.3.3. Lens Kapsülü

Çalışmalarda morfolojik olarak ön ve arka lens kapsülü normal tespit edilmiş ve sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında benzer kalınlık ve elastisiteye sahip oldukları rapor edilmiştir. Preekvatoryal kapsülde PE fibrilleri demetler olarak gözlemlenmiştir. Lens epitelyum hücrelerinden kaynaklandığı düşünülen materyalin kapsül yapısını bozduğu ve zonül lamellerine ilerlediği fikri ortaya konmuştur. Bu durum zonüllerin yapışma yerlerinden ayrılması ile sonuçlanmaktadır.

Benzer biçimde PEM fibrilleri, nonpigmente siliyer epitelde, zonül demetlerini bağlandıkları epitel bazal membranından ayrılmasına neden olurlar (28). İrisin arkasında kaldığı için, bu durum muayenede her zaman tespit edilemeyebilir. Çok önemli bir durumdur çünkü tespiti zordur ve fakodonezis ve lensin aşağıya dislokasyonu ile sonuçlanır. Ek olarak lensin öne dislokasyonu ve miyotik tedavi altındaki hastalarda pupiller ya da siliyer blok da zonüllerin ayrılmasıyla oluşabilecek diğer durumlardır.

2.1.3.4. İris

İris değişiklikleri PE'li hastalarda erken dönemde meydana gelmeye başlar. İrisin tüm yapılarında ve hücrelerinde PE'ye bağlı değişiklikler ortaya konulmuştur. İriste PEM yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (29-31). PE'de iris tipik olarak rijid haldedir, dilate olma özelliği değişen derecelerde azalmıştır. PE fibrilleri, stroma ve kas dokularında birikerek sfinkter ve dilatatör kasların da bulunduğu stromada dejenerasyona sebep olurlar. XFS'de pupil dilatasyonunun zayıf olması, sfinkter ve dilatatör iris kaslarında hipoksiye bağlı atrofi ile izah edilmiştir. Posterior iris pigment epitelinde ileri derece dejeneratif değişiklikler meydana gelir. Farmakolojik 10 dilatasyondan sonra meydana gelen melanin granüllerinin dispersiyonuyla peripupiller alanda, güve yeniği manzarasında iris atrofisi tablosu PE için diagnostiktir (32).

İris kan damarı değişiklikleri de PE’de mutlaka mevcuttur. İris hipoperfüzyonu ve ön kamarada azalmış parsiyel oksijen basıncı, iris kan damarlarında dejenerasyon ve obliterasyon ile sonuçlanır. Floresein ya da indosiyanin yeşili anjiyografi ile iris damarlarındaki sızıntı gözlemlenmiştir (33). PE’den etkilenen damarlarda bazal membran anormallikleri, perisitler ve düz kas hücrelerinden endotel hücrelerine kadar, tüm damar duvarı hücrelerinde dejenerasyonlar gösterilmiştir (9). Rubeozis iridis mevcudiyeti olmadan midriasis sonrasında koyu renk irislerde, spontan intrastromal hemorajiler vasküler hasarın önemli bir belirtisidir. PE’de irisdeki vaskülopatinin yol açtığı önemli bir diğer durum kan aköz bariyerindeki kronik hasardır. Sonuç olarak bu durum klinik olarak artmış aköz flare ile giden psödoüveit tablosuna yol açar (34). Katarakt cerrahisi, trabekülektomi, laser trabeküloplastisi gibi cerrahilerden sonra PE olan gözlerde PE olamayan gözlere göre kan aköz bariyer disfonksiyonu daha uzun süre devam etmektedir (35).

2.1.3.5. Ön kamara

PE’de ön kamara derinliği ile ilgili çalışmalar ile değişik sonuçlar ortaya konulmuştur. PE’li hastalarda normal kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalmış ön kamara derinliği olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Anlamlı fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Ön kamarada görülen değişiklik arasında en belirgin olanı açıda genelde inferiora doğru uzanan trabeküler pigmentasyon artışı olmasıdır. Pigmentler, yama tarzında dağılım göstererek trabekulum yüzeyi üzerinde uzanır. «Sampaolesi hattı» XFS için karakteristik bir bulgudur. Schwalbe hattı üzerinde veya önünde kesik kesik taraksı bir bant oluşturacak şekilde yerleşmiş pigmentasyon hattıdır. Doku kültüründe azalmış oksijen ortamında kornea endotelinde proliferasyon olduğu ve XFS’li gözlerde ön kamarada hipoksi geliştiği yaptıkları çalışmalarla ortaya konulmuştur (36).

2.1.4. Sistemik tutulum

XFS’de bir çok organda (cilt, akciğer, karaciğer, kalp, safra kesesi ve meninkslerde) tutulum olduğu gösterilmiştir. Postmortem çalışmalarda da bir çok organda PEM tespit edilmiştir (37). Vasküler yapıları XFS’de en önemli tutulum yerlerinin başında gelmektedir. İriste ve birçok oküler vasküler yapıda PEM’nin tespit edilmesi, retinada vasküler tıkanıklıklarda rolü olduğu düşüncesini akla getirmiştir (38). Aynı zamanda PEM’nin; sistemik hipertansiyon, anjina, myokard enfarktı, abdominal aort anevrizması,

geçici iskemik atak ve serebrovasküler olaylar, Alzheimer hastalığı, sensorinöral işitme kaybı gibi bir çok sistemik olayda da rol aldığı gözlemlenmiştir (39-44). Mitchell ve arkadaşları XFS'deki olası vasküler tutulumları incelemişlerdir. 3546 kişiyi incelemişlerdir. Hastalarda anjina, hipertansiyon, inme ve myokard enfarktüsü sorgulanmıştır. 3546 hastanın 80'inde tek ya da çift taraflı PE tespit edilmiştir. Bu 80 hastanın %23,8'de anjina, %51,3'de hipertansiyon, %11,3'de inme ve %13,8'de miyokard enfarktüsü olduğunu rapor etmişlerdir. PE'si olmayan kişilerde, inme dışındaki durumlarda bu yüzdeler istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az bulunmuştur (40). Geçici iskemik atak görülen hastalarda XFS sıklığının anlamlı olarak artmış olduğunu rapor edilmiştir (45). PE'li hastalarda artmış düzeylerde kan homosistein düzeyleri saptanmıştır. Homosistein düzeyi ılımlı orta düzeylerde artmıştır ve XFS'deki vasküler risklerin olası sebeplerinden olabileceği fikri ortaya konulmuştur. Bir çok çalışmada PE'de plazma homosistein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir fakat glokom gelişimiyle ilişkisi gösterilememiştir (46). Ancak homosisteinin ekstraselüler matriks metabolizmasındaki rolü vardır. Ek olarak PE'de, homosistein metabolizmasında yer alan vitamin B12, B6 ve folat eksikliklerinin olduğu tespit edildikten sonra tedavi hedefi olması açısından önem kazanmıştır (47). Retrospektif bir çalışmada 1150 hasta incelenmiştir. XFG ve PAAG hastalarının alındığı çalışmada; kronik serebral hastalıklar (senil demans, serebral iskemik) ve akut serebrovasküler olayların (tromboz, emboli, hemoraji) görülme sıklığının XFG grubunda PAAG grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu rapor edilmiştir (48). Fakat İzlanda'lı 6 ailenin incelendiği diğer bir çalışmada, PE ile serebrovasküler ve kardiyovasküler mortalite arasında bir korelasyon olduğu tespit edilmemiştir (49).

2.1.5. Psödoeksfoliyasyon ve glokom

XFS tüm dünyada açık açılı glokomun en sık sebebidir. Psödoeksfoliyasyonda kronik basınç artışının nedeni dışa akım kanallarında PEM birikimi sonucu trabeküler ağda artmış dirençtir. Trabeküler ağda fibriller materyalin birikiminin ile birlikte, Schlemm kanalı iç katlarının altında, jukstakanaliküler dokuda da PEM birikimi bulunmaktadır. Jukstakanaliküler dokudaki birikim ve hasarın derecesi ile GİB seviyeleri ve glokomatöz optik sinir başı hasarının mevcudiyeti arasında korelasyon olduğu rapor edilmiştir (50). İlerleri olgularda incelmeye, segmentleşme ve obstrüksiyon gibi schlemm kanalındaki ilerleyici dejeneratif değişikliklerin, optik sinir hasarıyla giden ciddi GİB yüksekliklerinin en önemli sebebi olduğu bildirilmiştir.

XFG tipik olarak, ciddi göz içi basınç yüksekliği ile giden bir hastalıktır. Yükselmiş GİB risk faktörüdür. Ancak glokomatöz hasarınile ilgili yükselmiş GİB dışında risk faktörleri de olabileceği öne sürülmüştür. Bozuk retrobulber ve oküler perfüzyon son zamanlarda ortaya konan önemli risk faktörleridir (51-54). Normotansif, tek taraflı XFS'si olan hastalarda, zamanla optik disk değişikliklerinin oluşabileceğini rapor etmişlerdir (55). Bu çalışma PE'nin kendisinin optik sinir değişiklikleri için bir risk faktörü oluşturduğu fikrini akla getirmiştir.

XFG tedavisi zor bir glokom tipidir. PAAG ile karşılaştırıldığında tedavide başarısızlık insidansı çok daha fazladır. XFG'deki kötü prognostik faktörler; ortalama GİB'nin çok yüksek olması, gün içi basınç piklerinin sıklığı ve diüurnal dalgalanmaların fazlalığı olarak rapor edilmiştir (56,57).

XFG nin tanısı önemlidir ve, tedavi yöntemleri açısından mutlaka PAAG'den ayrılmalıdır. Tanı esnasındaki GİB ile, yapılan görme alanı, GİB'deki diüurnal dalgalanma ve retina sinir tabakası kalınlığı arasında korelasyon mevcuttur. Yapılan çalışmalar XFG'de glokomatöz hasarın GİB ile olan korelasyonun PAAG'ye göre çok daha fazla ve ciddi olduğunu göstermiştir. XFG'de uygun tedavi ile GİB'nin düşürölüp stabilize edilmesi ve diüurnal dalgalanmaların engellenmesiyle görme alanında elde edilen başarı, PAAG'den çok daha yüz güldürücüdür (58). Konstas ve ark.ları XFG'li hastalarda GİB değerlerinin 17 mmHg altına çekilmesinin glokomatöz hasarın ilerlemesini yavaşlattığını hatta engellediğini öne sürmüşlerdir (59). PE'li hastalarda, özellikle çalışma saatleri dışında, sabah erken saatlerde, GİB artışı pik yapmakta, bu nedenle tek bir ölçümle ortalama GİB'nin tespiti mümkün olmamaktadır (60).

PE'nin kendisi glokomatöz hasar için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Bunun sonucunda PE'si olan oküler hipertansiyonlu hastaların tedavi edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (61). XFS'nin 7 yıl içinde aynı gözde %32, diğer gözde %38 oranında XFG'e dönüştüğü rapor edilmiştir (15). XFS'nin XFG'ye dönüşümüyle ilgili faktörler; başlangıç GİB, pupil dilatasyonunun derecesi ve diğer gözle basınç farkıdır. XFG tanı alır almaz tedaviye başlanması ve diüurnal basınç takibi ile sık olarak takip edilmesi gereken bir glokom tipidir. Tedavisinde çoğu zaman kombine antiglokomatöz ilaçlar gerektirmektedir.

2.1.6. Genetik

XFS etiyolojisiinde genetik faktörlerin göz önüne alınması 1975 yılında Aasved tarafından önerilmiştir. Genetik analizler 1.,7.,9. ve 13. kromozomlarda anormallikler ortaya çıkarmış olsa da XFG'den sorumlu, bozulmuş geni bulma ile ilgili çalışmalar başarısız olmuştur. Buna karşılık 206 PE'li (XFS veya XFG), 331 PAAG, 88 kontrol üzerinde yapılan bir çalışmada, 15. kromozomda bulunan LOXL1 (Lysyl oxidase-like 1) geninde, G153D LOXL1 gen varyantının PE ile ilişkili olduğu görülmüştür (62).

LOXL1 geninin ürünü lizil oksidaz, ekstrasellüler alandaki kollajen ve elastinin çapraz bağlanmasında rol alır ve böylece elastin ve kollajenin stabilizasyonu sağlanmış olur. İzlanda ve İsveç'ten toplanan verilerde LOXL1 geninde tek nükleotit polimorfizminin hastalık ile ilişkili olduğunu saptanmışlardır. Tek nükleotit polimorfizminin, ekzon1: rs1048661 (R141L), rs3825942 (G153D) ve rs2165241'de lokalize (15. kromozom q24.1) olduğu görülmüştür (63). ABD., Avusturalya, Almanya, İtalya, Japonya ve Hindistan'da yapılan çalışmalarda, LOXL1 genindeki polimorfizmi saptanmış ve Dünya genelinde XFS ve XFG için major bir genetik risk faktörü olduğunu doğrulanmıştır.

3. PASCAL DİNAMİK KONTUR TONOMETRE

Goldmann aplanasyon tonometresi (GAT) gibi contact tonometer cihazlarının işlevi korneada bir miktar şekil değişikliği oluşturmak için oluşan gücü belirleme temeline dayanır. Bu yüzden «force tonometer» olarak isimlendirilmeleri gerekir. GİB hesaplanması tüm gözler için uniform alınan bazı parametrelere göre hesaplanır. GAT, Imbert-Fick kanununa dayanır. Bu kanuna göre kuru, esnek ve ince olan bir yüzeye dıştan uygulanan güç; küre içindeki basınçla düzleştirilen alanın çarpımına eşittir. Fakat gözün anatomik yapısı bu kanun için gerekli olan fiziksel özellikleri içermemektedir. Prekorneal gözyaşı filminin oluşturduğu ıslaklık yüzey gerilimine neden olur. Ayrıca korneanın iç yapısından kaynaklanan nedenlerle esnekliğinin tam olmaması korneayı içten dışa doğru iten bir güç oluşturmaktadır.

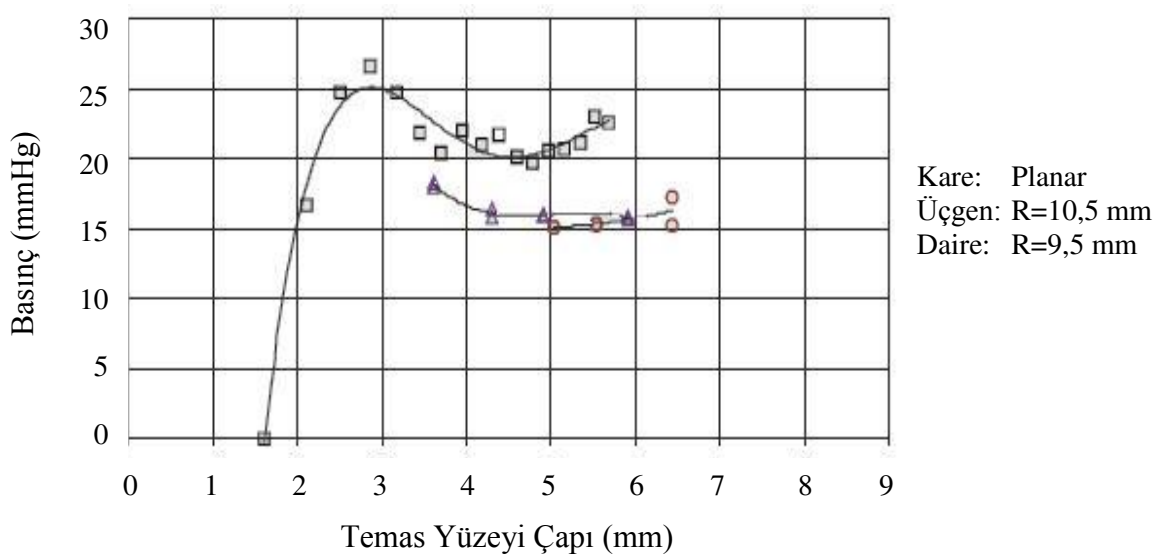
Bu aletler ile ölçüm yapıldığında kaçınılması mümkün olmayan hatalardan ve dolaylı ölçümlerdeki şüphelerden kaçınmak için deneyler yapılmıştır. GİB'i gözün-özellikle korneanın- mekanik özelliklerinden, bireyler arası değişkenlerden daha az etkilenerak ölçecek ve böylece daha az hata yapacak non-invaziv doğrudan bir yöntem bulmaya çalıştığımızda şu teori ortaya çıkmıştır; doğrudan transkorneal basınç ölçümü. Bu basınç duyarlı alet kornea yüzeyi ile uyumlu şekilde eşleşir ve böylece en az şekil bozukluğuna neden olur.

Kornea sferik, çok katlı materyalden yapılmış bir kabuk olarak tarif edilebilir. Gerilmeye karşı dirençlidir fakat şekil bozulmasına karşı esnektir. Kornea bulbusun her iki tarafında basınç eşit olduğunda şeklini korur. Transkorneal basınç ölçümü için ideal bir hipotez malzemesi inşa edebilmek için tüm bulbusu içine alan reçine dolu bir kap olduğunu farzedelim. Reçine bulbus içindeki basınca tam olarak eşdeğer bir basınçtır. Bu basınca p diyelim. F gücü p basıncından kaynaklanır. F gücü kornea ve skleranın her yerinde bulbus ve reçine arasındaki yüzeye her yerde etki eder. Eğer reçine sabit koşullarda sallanmadan durursa bulbus şeklini tam olarak alan bir boş alan şekillenir. F gücü şimdide boş alan duvarına etkir ve bu duvarın bir tarafına ufak bir basınç algılayıcı yerleştirirsek bulbus basıncını tam olarak ölçer (Şekil 1).

Tonometre uçları değişik şekillerde imal edilmiştir. Yaklaşık 1,5 mm'lik basınç algılayıcı ucun optik eksenine yerleştirilmiştir. Basınç algılayıcı ve uç 3 µm Mylar membran ile örtülmüştür. Uç standart GAT ucuna monte edilir. GAT aplanasyon gücü 1 sayı arttırılırsa (1 grama eşittir) bu GİB olarak 10 mmHg'ya karşılık gelir.

Çeşitli kornea-uç temas yüzeyi çaplarında ve çeşitli uç şekilleri ile GİB ölçülmüştür. Uç çapı 9,5-10,5 mm arasında iken oküler hacim değişikliklerine bağlı basınç artışı $\leq 1\%$ 'dir. Bunun da basınç ölçümü üzerine hiçbir tespit edilebilir etkisi yoktur (64).

Büyük temas yüzeyi ve planar uçlar yüzey alanında non-uniform güç dağılımına bağlı olarak basıncı olduğundan daha fazla ölçer. Bu durumda basınç uç ve kornea temas yüzeyi arasındaki temas yüzeyi çapına duyarlıdır. Şekil 2'de 9,5 mm, 10,5 mm ve planar yüzeydeki basınçlar gösteriliyor. Fap 1-4 g olduğunda basınç neredeyse değişmez. Bu bulgulara dayanarak deneysel tonometrede yüzey yarıçapı 10,5 mm olarak alınmıştır (65). Alet yarıklı lambaya eklenmiş, böylece uygulama kolaylaşmış ve görsel kontrol altına alınmıştır. Aplanasyon gücü sabitlenerek 1 g'a ayarlanmıştır. Sürekli basınç ölçen algılayıcı ve kaydedici eklenmiştir.



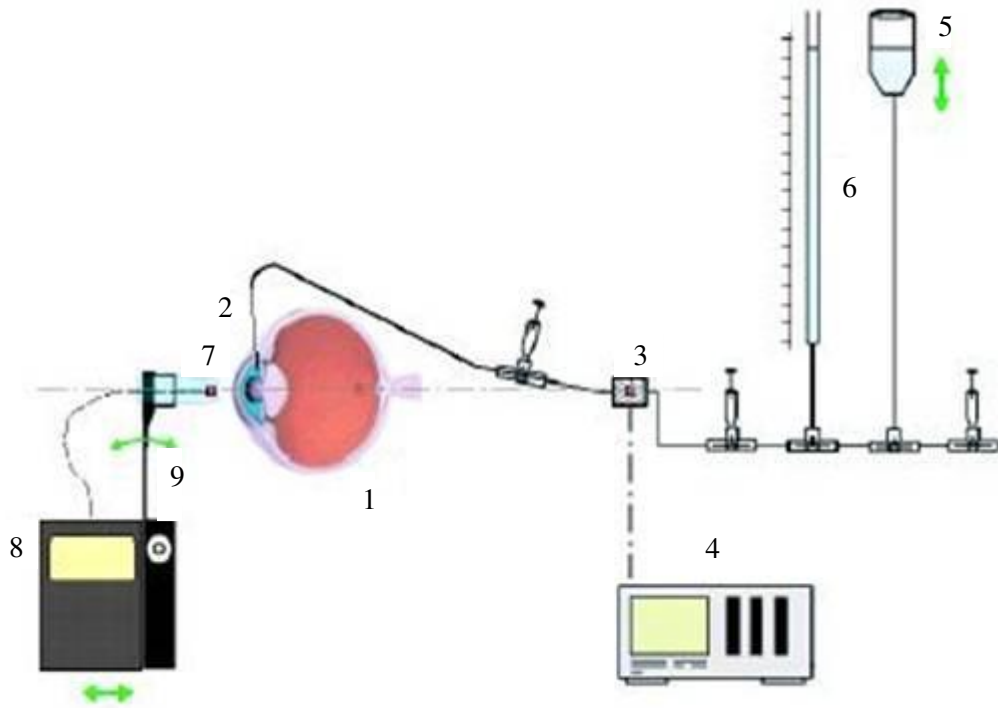
Şekil 2: Uç ve kornea arasındaki temas yüzeyinin çeşitli çaplarında elde edilen basınç sonuçları görülmektedir.

DKT; algılayıcı uç, uç taşıyıcı, destek kolu, ana ünite ve ana üniteye dahil pil haznesi, LCD ekran, kontrol düğmesi «blue knob»dan oluşur. DKT yazılımı kardiyak

atımlardan kaynaklanan basınca bağımlı elektrik sinyallerini hesaplar, saklar ve numerik sonuç olarak LCD ekranında gösterir.

Şekil 3’de; 1. Kadavra gözü, 2. İğne, 3. Transducer, 4. Kaydedici, 5. BSS rezervuarı, 6. Sıvı ölçüm kabı, 7. Tonometre, 8. Dijital göstergedir.

BSS dolu 5-38 mmHg’lık basınç üreten sistem ve manometre düzeneği hazırlanmıştır. 14 kadavra gözü çalışmaya alınmış. Kornea %20 dextran ile dehidrate edilerek stabil hale getirilmiş. Konkav yüzeyi 10,5 mm yarıçaplı, temas yüzeyi 7 mm, merkezinde 1,7 mm’lik basınç algılayıcı olan uç kullanılmıştır. Alet saniyede 100 kez ölçüm almış ve sonuç olarak DKT ölçümü ile gerçek manometrik basınç arasındaki fark 0,5 mmHg’dan daha az bulunmuştur. GAT ile gerçek manometrik basınç arasındaki fark ise 4 mmHg bulunmuştur (65).



Şekil 3: BSS dolu 5-38 mmHg’lık basınç üreten sistem ve manometre düzeneği.

DKT’nin ölçtüğü GİB değeri SKK, kornea yarıçapı ve astigmatizmadan bağımsızdır. Ölçümlerin tekrarlanabilirliğine bakıldığında %95 güvenlik aralığında DKT $\pm 1,28$ bulunmuştur (65).

Benzer bir düzenek ile yapılan başka bir çalışmada DKT değeri gerçek manometrik değerden $0,58 \pm 0,70$ mmHg yüksek bulunmuş ve GAT değeri ise gerçek değerden $4,01 \pm 1,76$ mmHg daha düşük kaydedilmiştir (66).

3.1. DKT ile ölçüm nasıl yapılır ?

Öncelikle DKT'yi biyomikroskoba yukarıdan taşıyıcı kol ile ya da ayak desteği kullanarak yerleştirmeliyiz. Algılayıcı uç, uç taşıyıcısından ileri doğru çekilerek ayrılır. Uç partikül ve toz olabileceği düşünülerek basınçlı hava ile temizlenir.

Uç kılıfının paketi açılır fakat kılıf paketten çıkarılmaz. Algılayıcı uç paketin içine sokulur. Kılıfın uca doğru yerleşip yerleşmediği kontrol edilmelidir. Biyomikroskop ışığı parlaklığı orta düzeye getirilmelidir. Hastaya topikal anestezi uygulanır. Floresein kullanılmaz. Daha sonra hastaya uygun pozisyon verilerek karşıya bakması istenir. Algılayıcı uç kornea tepe noktasına yaklaştırıldıktan sonra kontrol düğmesi saat yönünde 10° çevrilir (klik sesi algılanır). 3 sn cihazın kendi kendini test etmesi beklenir. Daha sonra LCD ekranında yeni bir kılıf takmamız gerektiğini bize hatırlatan «newer w/o Cap!» uyarısı ardından aletin ölçüm için hazır olduğunu belirten «recording...» yazısı görülür. Bu andan itibaren ölçüm için 20 sn süremiz vardır. Bu sürede ölçüme başlanmaz ise alet otomatik olarak kapanır.

Uç kornea ile temas ettiğinde temas bölgesinde karanlık bir saha görülür. Mavi-yeşil kare (algılayıcı uç) ölçüm sırasında bu sahanın ortasında olmalıdır. Eğer ucu kornea ile doğru temas ettirdiysek pulsatil GİB'den kaynaklanan dalga şeklindeki sesler duyulur. Ölçüm için 5-7 dalga sayıp daha sonra ucu korneadan uzaklaştırmamız yeterlidir. Eğer ucu kornea ile doğrudan temas ettiremezsek kesintili şekilde sesler yada sürekli ses duyarız. Cihaz ölçüm alırken geriye doğru fazlaca hareket ettirilir ise ikaz sesi duyulur.

Ölçüm yapıldıktan sonra LCD ekranda GİB (IOP), oküler pulse amplitüd (OPA) ve kalite skoru (Q) görülür. Kabul edilebilir bir ölçüm için $Q \leq 3$ olmalıdır. $Q=1$ en iyi, $Q=5$ ise en kötü sonuçtur.

Hatalı sonuç nedenleri şunlardır:

- 1- Ucun göze iyi merkezlenmemesi
- 2- Çok düz kornea
- 3- Kılıfın hatalı yerleşimi
- 4- Hasarlı algılayıcı uç

- 5- Düşük Q skoru: kötü hasta kooperasyonu, kısa test zamanı veya OPA düşüklüğü (<1 mmHg) nedeniyle
- 6- Aşırı sulanma nedeni ile uç kornea ile temas etmezse. Bu durumda göz kurulanır.
- 7- Kuru göz nedeni ile artmış distorsiyon gücü oluşur. GİB olduğundan daha fazla ölçülür. Bu durumda biraz daha topikal anestezi damlatılabilir.

3.2. DKT ve «altın standart» karşılaştırılması

DKT ve «altın standart» yöntem olarak alınan GAT'yi karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. 100 gözün alındığı bir çalışmada DKT ile GİB ölçümü karşılaştırıldığında DKT ölçümü ortalama 2,34 mmHg fazla bulunmuştur (67). Başka bir çalışmada 100 hastanın 100 gözü alınmış, DKT değeri GAT değerinden 1 mmHg yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada DKT ile SKK arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (68).

Kapsamlı bir çalışmada 309 göz çalışmaya alınmıştır. DKT değeri GAT değerinden ortalama 3,6 mmHg yüksek bulunmuştur. DKT ve GAT ölçümleri farkı SKK, keratometrik korneal güç, aksiyel uzunluk ile uyumlu bulunmamıştır (69). 207 gözün alındığı çalışmada DKT ile 3 kez ölçüm yapılmış. 1. ölçüm; $18,1 \pm 3,5$ mmHg, 2. ölçüm; $18,2 \pm 3,5$ mmHg, 3. ölçüm; $17,9 \pm 3,5$ mmHg, OPA ortalaması; 2,9 mmHg olarak bulunmuştur (70). 38 hastanın 76 sağlıklı gözünün alındığı çalışmada GİB, GAT ve DKT ile ölçüldü. Hastaların 3 kez GİB ölçümü alınmıştır. Kornea kalınlığı ve yarıçap değerleri kaydedildi. Güvenlik aralığı %95 alındığında GAT ile sonuç; $\pm 1,45$ mmHg, DKT ile sonuç; $\pm 1,62$ mmHg olarak bulunmuştur (64).

3.3. SKK'nın ölçüme etkisi ve kornea patolojilerinde DKT

Çok merkezli çalışmalar SKK'nın, sağlıklı bireyler ve glokom riski ve tanısı olan gruplar ve kişiler arasında hatırı sayılır derecede çeşitli olduğunu göstermiştir. The Ocular Hypertension Treatment Study ortalama SKK'yı 573 ± 39 μ m ve Rotterdam Study ortalama SKK'yı normal bireylerde $537 \pm 3,6$ μ m olarak bulmuştur (71,72). SKK OHT'li hastalarda en kalındır. Bu gözlerdeki GİB fazla tahmin edilerek yanlış sınıflandırılabilir (71).

Argus (73) SKK'yı OHT'li gözlerde 610 ± 33 μ m ölçmüştür. SKK PAAG'li hastalarda kontrol grubuna göre hafifçe incedir (72,73). Son olarak, 500 μ m'nin altında SKK ile birlikte NTG'nin ilişkili olduğu rapor edilmiştir (74). SKK'daki bireylerarası çeşitliliğin GAT ile ölçümde hata kaynağı olduğu vurgulanmıştır (75). Kalın kornealar ince kornealar ile

karşılaştırıldığında daha çok aplanasyon gücü gerektirir, ve GİB'ini daha yüksek ölçmeye eğilimlidir. Zıt olarak, çok ince kornealar GİB'inin olduğundan daha az ölçümüne neden olur. Her 10 µm SKK değişiminde 0,11 mmHg-0,71 mHg (75,76) (ortalama 0,25 mmHg) değişim görülmesine rağmen iki değişkeni birbirine bağlayan bir formül bulunmamaktadır.

İdeal bir tonometre gerçek GİB'yi korneal kalınlık ve elastisiteden bağımsız olarak doğrudan ve devamlı olarak ölçer. Manometre de doğru GİB'yi doğrudan ölçer ama invazivdir ve rutin kullanımda pratik değildir.

Pulsatil okuler hemodinamikler Langham ve McCarthy'nin pnömotonometresine dayanır, örneğin; «ocular blood flow tonometer» (OBF) (OBF Laboratories Ltd, Malmesbury, England) veya «ocular blood flow analyzer» (Paradigm medical Industries, Salt Lake City, Utah). Pnömotonometre tarafından kaydedilen basınç dalgalarının güvenilirliği defalarca sorgulanmıştır. OBF sistemi tarafından ölçülen GİB'nin SKK'a ve korneal eğrilğe GAT'den daha bağımlı olduğu gösterilmiştir (77). SKK'nın GİB üzerine benzer etkisi «ocular blood flow analyzer» ile de gösterilmiştir (78). Normal gözlerde DKT ile ölçülen GİB korneal eğrilikten ve gözlemciadaki değişikliklerden etkilenmez (79). GAT ile ölçümde SKK'daki değişkenlik bir hata kaynağı olarak bulunmuştur. DKT doğrudan ve non-invaziv GİB ölçümü için yeni bir teknolojidir. Doğru GİB'yi korneal kalınlıktan bağımsız olarak ölçtüğü ileri sürülmüştür. Aletin ucunun kornea eğrilği ile tam olarak eşleştiği prensibine dayanır ve basınç uca yerleştirilmiş dönüştürücü ile ölçülür. Bu alet aynı zamanda OPA'yı ölçme yeteneğine sahiptir.

Normalden 100 µm'den fazla kornea kornea kalınlığı GAT ile GİB ölçümünde 2,5 mmHg'lık artışa neden olur. DKT ile kornea kalınlığı arasında korelasyon yoktur. Kornea ile eşleşen yüzey, yarıçapı 9,5-10,5 mm olan sferik bir yüzeydir (64). DKT olabilecek hataları elimine eder. Korneası refraktif cerrahi ile değişen hastaların glokom takibinde DKT kullanılabilir. 25 hastanın alındığı bir çalışmada, GAT – DKT ölçüm farkı ince kornealarda -2,6 mmHg, kalın kornealarda -0,06 mmHg olarak bulundu. SKK<520µm olduğunda SKK'da 10 µm'lik azalma GİB'de 0,7 mmHg'lık azalmaya neden olur. SKK>580 µm olduğunda SKK'da 10 µm'lik artış GİB'inde 0,2 mmHg'lık bir artışa neden olur (80).

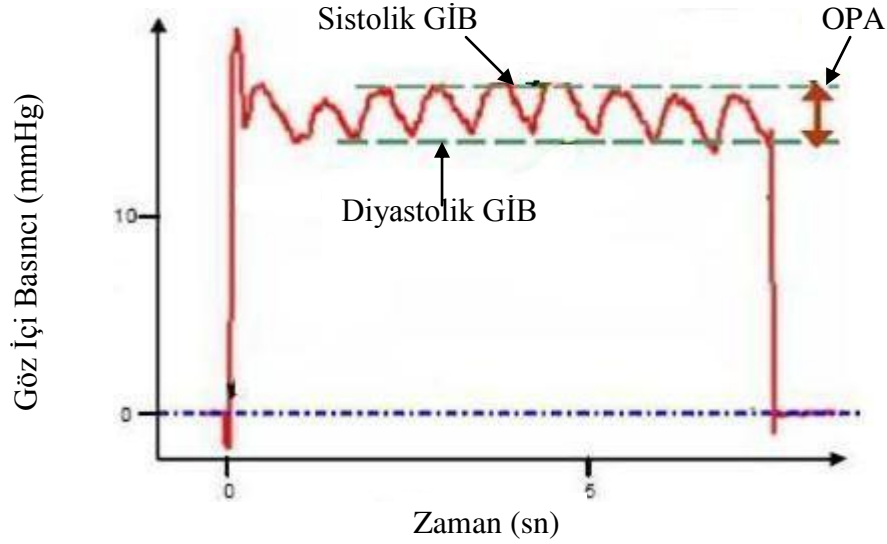
118 hastanın LASİK öncesi ve sonrası GAT, NCT ve DKT ile GİB ölçümü yapılmıştır. LASİK sonrası sadece DKT ile ölçülen GİB'de değişim olmamıştır (81). Başka bir çalışmada 62 miyop hastaya LASİK uygulanmıştır. Postop GAT değeri 3,0±1,9 mmHg'lık azalma bulunmuş, DKT değerinde anlamlı değişim bulunmamıştır (82). Tüm bu bilgilere

dayanarak DKT ile ölçümün LASIK'li gözlerde kullanılabilir olabileceği sonucunu çıkarabiliriz.

Patolojik toplam 76 gözün alındığı bir çalışmada, 40 hasta keratoplasti, 16 hasta keratokonus, 7 hasta kornea endotel distrofisi, 5 hasta korneal skar, 8 hasta diğer korneal patolojilere sahipti. Hastaların %85'inden kabul edilebilir ölçüm alınmıştır. DKT ölçümleri tekrarlanabilir ve SKK'dan bağımsız bulunmuştur. GAT ve Tonopen ölçümlerinden yüksek değerler elde edilmiştir (83).

4. OKÜLER PULSE AMPLİTÜD

Pulsatil GİB'nin minimum ve maksimum değerleri arasındaki farka OPA denir (Şekil 4). Koroidal perfüzyonun göstergesidir (2). Kardiyak pulsasyonlar ile oluşan oküler kan akımını yansıtır. Glokomun klinik gidişinde önemlidir. Rijid göz kolay genişleyemez kan akışı arttığında GİB geçici ama anlamlı olarak artar. Rijid gözde OPA yüksektir. Yumuşak gözde OPA düşüktür. OPA oküler perfüzyon ve GİB'ye bağlıdır. Bu da trabekülektomiden etkilenir. Trabekülektomi sonrası OPA'deki erken değişiklikler uzun dönem sonuçları göstermede prognostik faktör olarak kullanılabilir (84). XFS ve XFG olan hastalar ile normal kişilerin pulsatil oküler kan akımları karşılaştırıldığında, XFG olan hastalar ile normal kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ileri sürülmüştür (4).



Şekil 4. Pulsatil intraoküler basıncın minimum ve maksimum değerleri arasındaki farktır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif tek-kör olarak planlandı.

Çalışmaya alınan bireyler XFS, yaş ve cinsiyet uyumlu normal kişiler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm olguların tek gözü çalışmaya dahil edildi. Rutin göz muayenesinden sonra tüm hastaların GİB ve OPA değerleri Pascal Dynamic Contour Tonometry (DKT) (Swiss Microtechnology AG, Zurich, Switzerland) ile ve yine GİB değerleri; Goldmann Aplanasyon Tonometrisi (Haag-Streit International AT 900 Applanation Tonometer) ile ölçüldü. Ultrasonik pakimetri (IOPac Advanced Pachymeter, Heidelberg Engineering Inc.) ile santral kornea kalınlığı tespit edildi. Eş zamanlı olarak hastaların sistemik tansiyonları dijital tansiyon aleti ile ön koldan ölçüldü.

Çalışmaya alınacak hastaların yaş, cinsiyet, ek tıbbi durumları, aldığı ilaçlar ve özgeçmişleri not edildi. Çalışmaya katılan kişilerin oftalmik muayeneleri biyomikroskop ile dilatasyon öncesi ve sonrası yapıldı. OPA ve DKT değerleri bir kez ölçülerek güvenilirlik indeksleri 1 veya 2 olan değerler alındı. DKT ile ölçümün 30 dakika öncesinde veya sonrasında yapılan Goldmann aplanasyon tonometresi ölçümü randomize tablo ile belirlendi. İlk ölçüm tamamlandıktan 30 dakika sonra santral korneal kalınlık ultrasonik pakimetri ile merkezden üç kez alındı ve hepsi kaydedilerek ve en düşük değer hesaplamaya dahil edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

XFS'li bireyler (Grup 1): ≥ 18 yaş, bilateral veya tek taraflı PE materyali, GİB ≤ 21 mmHg, normal optik disk (c/d oranı $> 0,6$, iki göz arasında c/d oranı farkı $\geq 0,2$, glkom veya diğer göz patolojilerini akla getiren yaygın veya fokal rim incelmeleri, kanama, çukurlaşma veya sinir lifi tabakası kaybı olmaması) ve normal görme alanı sonucu olan kişiler çalışmaya alındı. PE materyali varlığı dilatasyonlu ve dilatasyonsuz biyomikroskopik muayenede pupil kenarı ve/veya lens kapsülü üzerinde PE materyalinin görülmesi olarak tanımlandı.

Normal bireyler (Grup 2): ≥ 18 yaş ve normal göz muayenesi bulgularına sahip olan kişiler çalışmaya alındı. Normal göz muayenesi GİB ≤ 21 mmHg, normal optik disk (c/d oranı $> 0,6$, iki göz arasında c/d oranı farkı $\geq 0,2$, glkom veya diğer göz patolojilerini akla getiren yaygın veya fokal rim incelmeleri, kanama, çukurlaşma veya sinir lifi tabakası kaybı olmaması), ve normal görme alanı sonucu olarak tanımlandı.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

Fakoemulsifikasyon ile yapılan komplikasyonsuz katarakt cerrahisi hariç göz içi cerrahi girişim, göz travma öyküsü, korneal skar veya opasite, diabetik retinopati, ön segment patolojisi ve görme alanı sonucu normal olmayan gözler çalışmaya alınmadı.

Aşağıdaki beş kriterden herhangi birini taşıyan görme alanı normal kabul edilmeyerek çalışmaya alınmadı (85).

1. Patern standart deviasyon (PSD) 1%'den daha kötü olması
2. «Glaucoma hemifield test»inin (GHT) «outside normal limits» olması
3. Tek yarı alandaki GHT kümelerinden birindeki tüm noktaların %1 olasılık seviyesinde daha kötü olması
4. Tek yarı alandaki GHT kümelerinden ikisinde tüm noktaların %5 olasılık seviyesinden daha kötü olması
5. Patern deviasyonda 4 noktanın olasılığının %5 olasılıktan kötü olması.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler t-testi ile göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı.. Çalışmada kullanılan GİB ölçüm yöntemlerinin birbirleriyle olan uyumu Bland-Altman analizi ile değerlendirildi.

6. BULGULAR

Çalışmaya 22 çift taraflı, 10 tek taraflı olmak üzere toplam 32 XFS (Grup 1) ve 32 kontrol (Grup 2) olmak üzere toplam 64 hasta alındı. XFS ve kontrollerin 16'sı kadın 16'sı erkekti. XFS grubunun yaş ortalaması 63 ± 7 , kontrol grubunun yaş ortalaması 61 ± 6 ' idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu (Tablo 1).

Tablo 1. Grupların yaş ortalaması, kadın/erkek sayısı, sistemik hipertansiyon yüzdesi, c/d oranı, görme alanı ortalama sapma ve patern sapma, kan basıncı, nabız değerleri

	XFS ¹ (Grup 1)		Kontrol (Grup 2)		p
	Ortalama $\pm$ SD	Min.-maks.	Ortalama $\pm$ SD	Min.-maks.	
Yaş Ortalaması	63 $\pm$ 7	51-78	61 $\pm$ 6	46-74	0,120
Kadın/Erkek Sayısı	16/16		16/16		1,000
Sistemik hipertansiyon (%)	10 (31)		7 (22)		0,404
c/d oranı	0,30	0,00-0,60	0,30	0,00-0,60	0,736
MD² (dB)	-0,56 $\pm$ 1,1	-3,32-1,1	-0,08 $\pm$ 1,2	-2,43-2,7	0,104
PSD³ (dB)	1,73 $\pm$ 0,4	1,10-2,6	1,74 $\pm$ 0,3	1,10-2,8	0,917
Sistolik KB⁴ (mmHg)	125 $\pm$ 13	98-150	133 $\pm$ 20	105-200	0,162
Diyastolik KB⁴ (mmHg)	76 $\pm$ 12	38-90	83 $\pm$ 10	70-104	0,221
Nabız (atım/dk)	79 $\pm$ 10	58-98	77 $\pm$ 11	58-98	0,364

1-XFS, psödoeksfoliyasyon sendromu; 2-MD, ortalama sapma; 3-PSD, patern standart sapma; 4-KB, kan basıncı

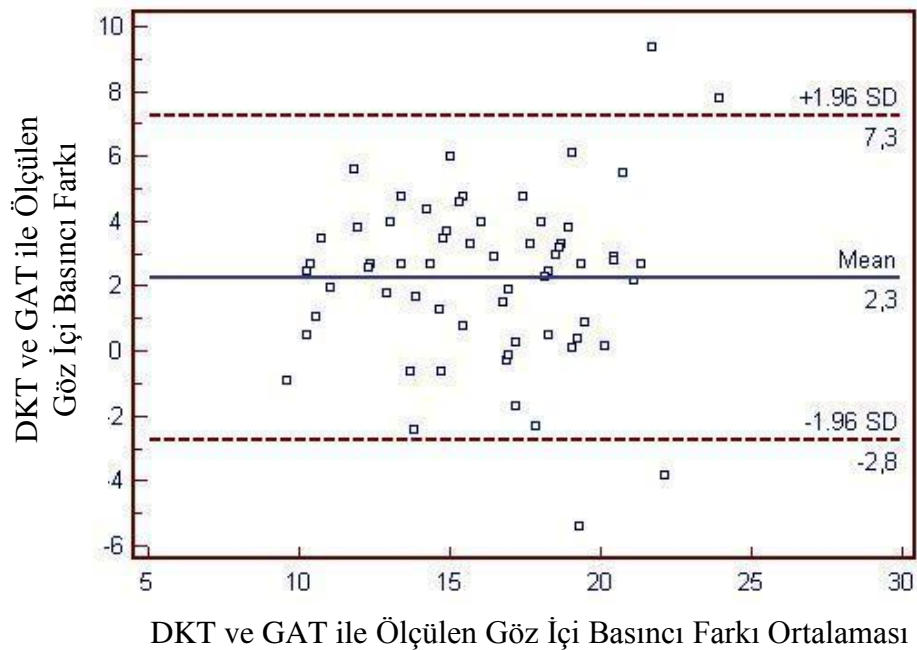
Grup 1'de aplanasyon tonometresi ile ölçülen GİB, pascal dinamik kontur tonometresi ile ölçülen GİB ve OPA değer ortalamaları sırasıyla 15,0 $\pm$ 3,5 mmHg, 18,0 $\pm$ 4,0 mmHg ve 2,60 $\pm$ 0,92 mmHg olarak bulundu. Grup 2'de aplanasyon tonometre ile ölçülen GİB, pascal dinamik kontur tonometre ile ölçülen GİB ve OPA değer ortalamaları sırasıyla 15,0 $\pm$ 3,7 mmHg, 17,0 $\pm$ 3,0 mmHg ve 2,24 $\pm$ 0,87 mmHg olarak tespit edildi. Bu değerler bağımsız örneklerde t-testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldığında aplanasyon ile ölçülen GİB (p=0,534), pascal dinamik kontur tonometre ile ölçülen GİB (p=0,524) ve «ocular pulse amplitude» (p=0,085) değerleri arasında istatistiksel fark bulunamadı (Tablo2).

Tablo 2. Grupların aplanasyon tonometre ile ölçülen göz içi basıncı, dinamik kontür tonometre ile ölçülen göz içi basıncı ve «ocular pulse amplitude» ve santral korneal kalınlık değerleri

	XFS ¹ (Grup 1)	Kontrol (Grup 2)	p
GİB-GAT² (mmHg)	15.0±3.5	15.0±3.7	0.534
GİB-DKT³ (mmHg)	18.0±4.0	17.0±3.0	0.524
OPA⁴ (mmHg)	2.60±0.92	2.24±0.87	0.085
SKK⁵ (μm)	534.5±44.9	542.0±44.6	0.635

1-XFS, psödoeksfoliyasyon sendromu; 2-GİB-GAT, aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı; 3-GİB-DKT, dinamik kontür tonometre ile ölçülen göz içi basıncı; 4-OPA, oküler pulse amplitüd; 5-SKK, santral kornea kalınlığı

GİB ölçüm yöntemleri arasındaki uyumluluğun bakıldığı Bland Altman analizinde, %95 güvenilirlik aralığında, DKT ve GAT ölçümleri arasındaki fark -2,8 mmHg ile 7,3 mmHg olarak bulundu (Şekil 5).



Şekil 5. Tüm hastalarda Bland-Altman analizi. GİB-DKT ile GİB-GAT ölçümleri arasındaki farkın ortalaması: 2,3±2,6 mmHg'dır.

Santral korneal kalınlık ile aplanasyon tonometre ile ölçülen göz içi basıncı ve dinamik kontur tonometre ile ölçülen göz içi basıncı arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların aplanasyon tonometresi ve dinamik kontur tonometre ile ölçülen göz içi basınçları ile santral korneal kalınlıkları arasındaki korelasyon

	XFS ¹ (Grup 1) SKK ²	Kontrol (Grup 2) SKK ²	Tüm Hastalar SKK ²
GİB-GAT³	p=0,423	p=0,063	p=0,054
GİB-DKT⁴	p=0,499	p=0,420	p=0,315

1-XFS, psödoeksfoliyasyon sendromu; 2-SKK, santral kornea kalınlığı; 3-GİB-GAT, aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı; 4-GİB-DKT, dinamik kontur tonometre ile ölçülen göz içi basıncı

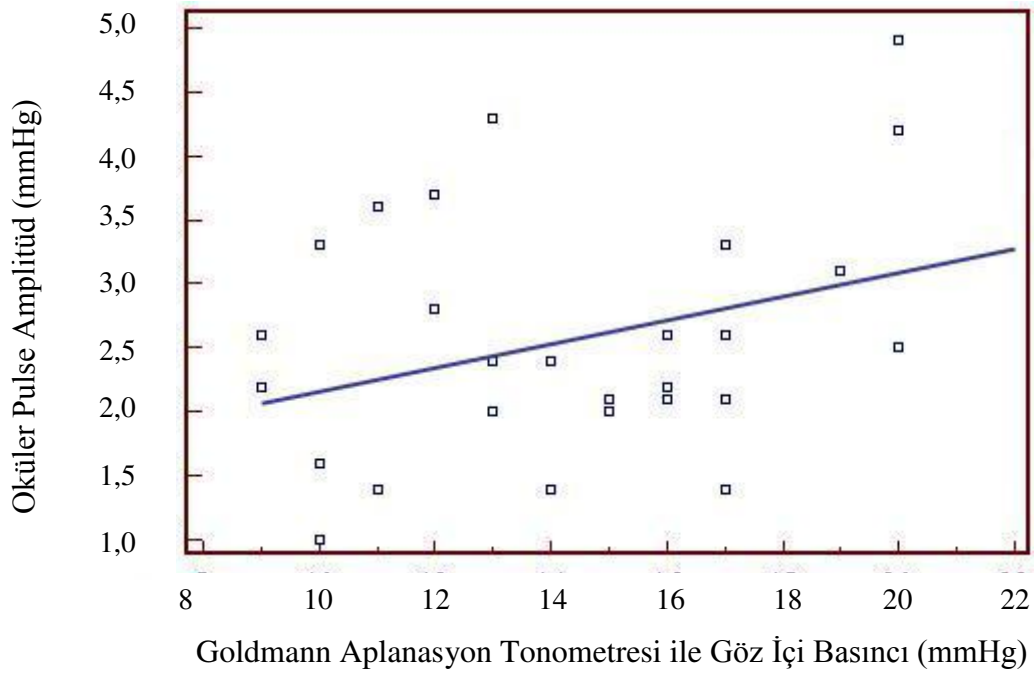
Tablo 4. Grupların sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve bunlar arasındaki fark ile OPA arasındaki korelasyon

	OPA ¹ XFS ² (Grup 1)	OPA ¹ Kontrol (Grup 2)	OPA ¹ Tüm hastalar
Yaş	p=0,916	p=0,570	p=0,993
GİB-GAT³	p=0,045*	p<0,001*	p<0,001*
GİB-DKT⁴	p=0,059	p<0,001*	p<0,001*
SKK⁵	p=0,828	p=0,505	p=0,611
Sistolik KB⁶	p=0,507	p=0,203	p=0,833
Diyastolik KB⁶	p=0,672	p=0,128	p=0,839
Sistolik-diyastolik KB⁶	p=0,743	p=0,554	p=0,929

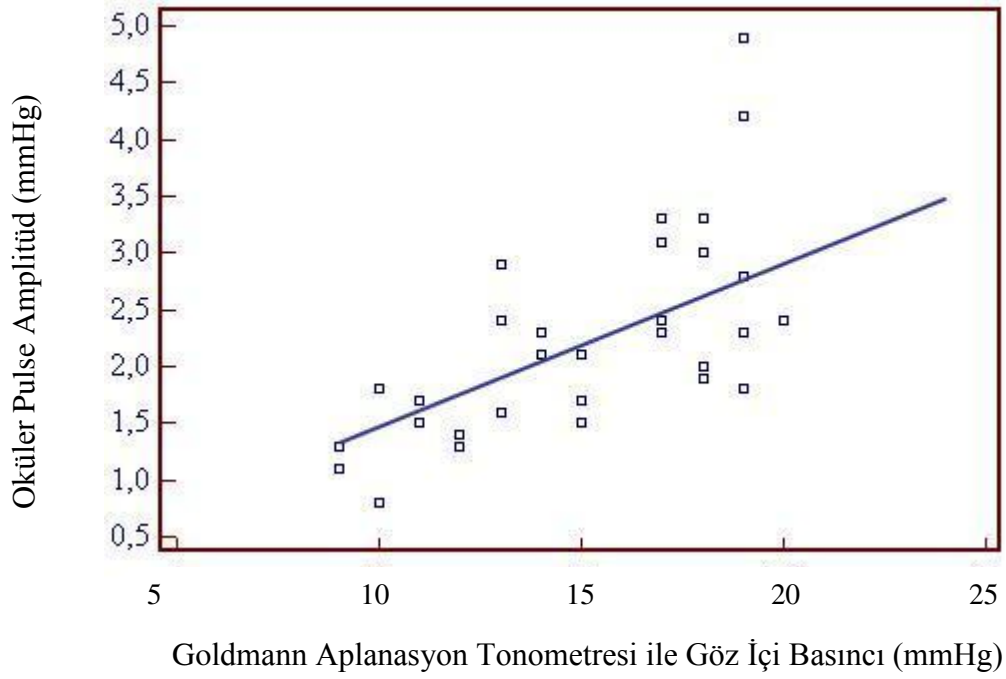
*İstatistiksel anlamlı fark; 1-OPA, oküler pulse amplitüd; 2- XFS, psödoeksfoliyasyon sendromu; 3-GİB-GAT, aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı; 4-GİB-DKT, dinamik kontur tonometre ile ölçülen göz içi basıncı; 5-SKK, santral kornea kalınlığı; 6-KB, kan basıncı

Sistolik KB, diyastolik KB ve bunlar arasındaki fark ile OPA arasındaki korelasyon gruplar için ve çalışmaya katılan tüm hastalar için ayrı ayrı bakıldı. OPA ile KB arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4).

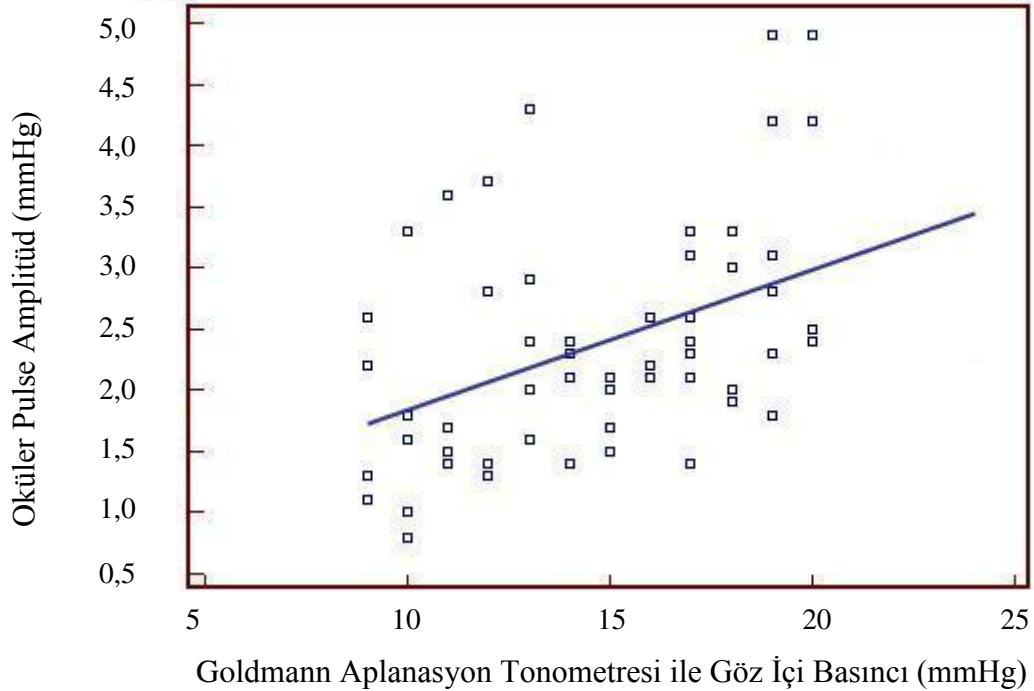
OPA ile GİB-GAT arasındaki korelasyon gruplar için ve çalışmaya katılan tüm hastalar için ayrı ayrı bakıldı. Her iki grupta ve çalışmaya katılan tüm hastalarda OPA ile GİB-GAT arasındaki korelasyon anlamlıydı (Tablo 4, Şekil 6-8).



Şekil 6. XFS grubunda (Grup 1), oküler pulse amplitüd ile aplanasyon tonometre ile ölçülen göz içi basıncı arasındaki korelasyon grafiği ($p=0,045$; $r=0,356$).

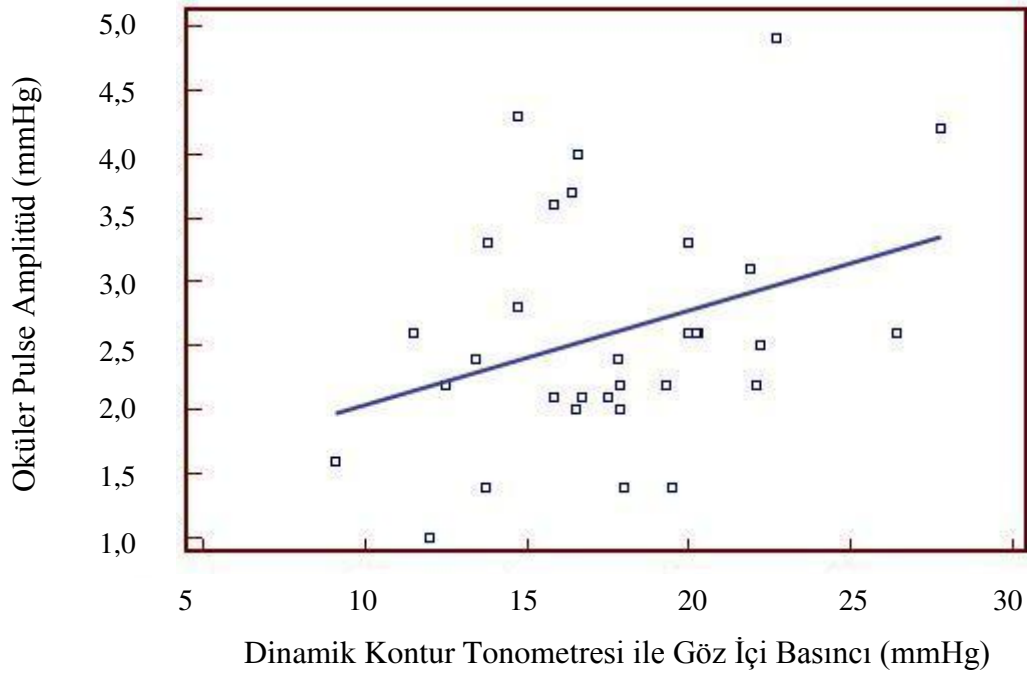


Şekil 7. Kontrol grubunda (Grup 1), oküler pulse amplitüd ile aplanasyon tonometre ile ölçülen göz içi basıncı arasındaki korelasyon grafiği ($p<0,001$; $r=0,604$).

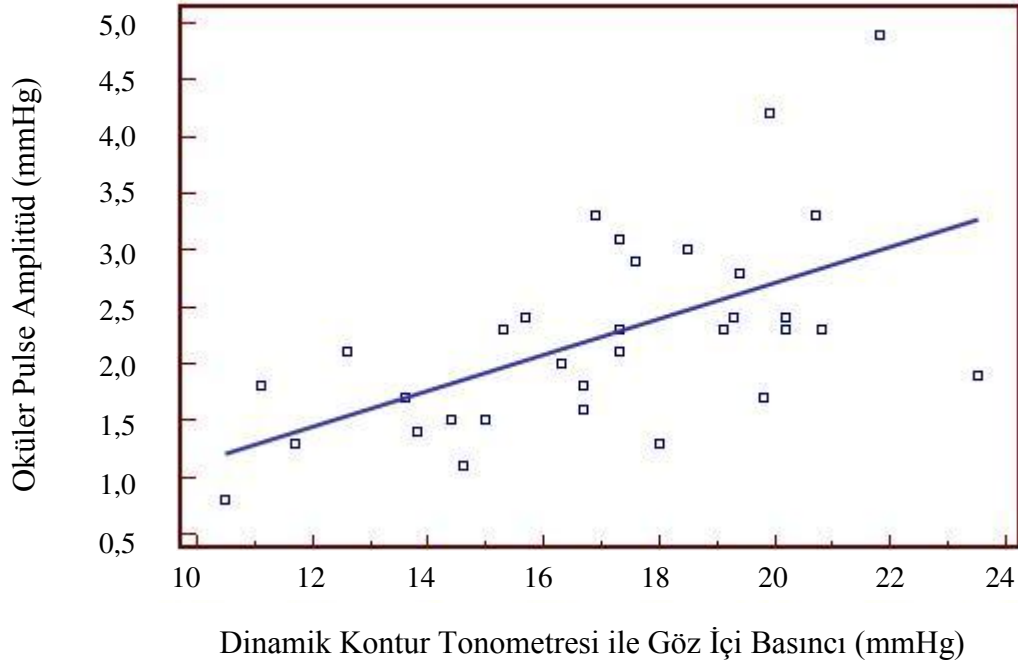


Şekil 8. Çalışmaya alınan tüm hastalarda, oküler pulse amplitüd ile aplanasyon tonometre ile ölçülen göz içi basıncı arasındaki korelasyon grafiği ($p<0,001$; $r=0,453$).

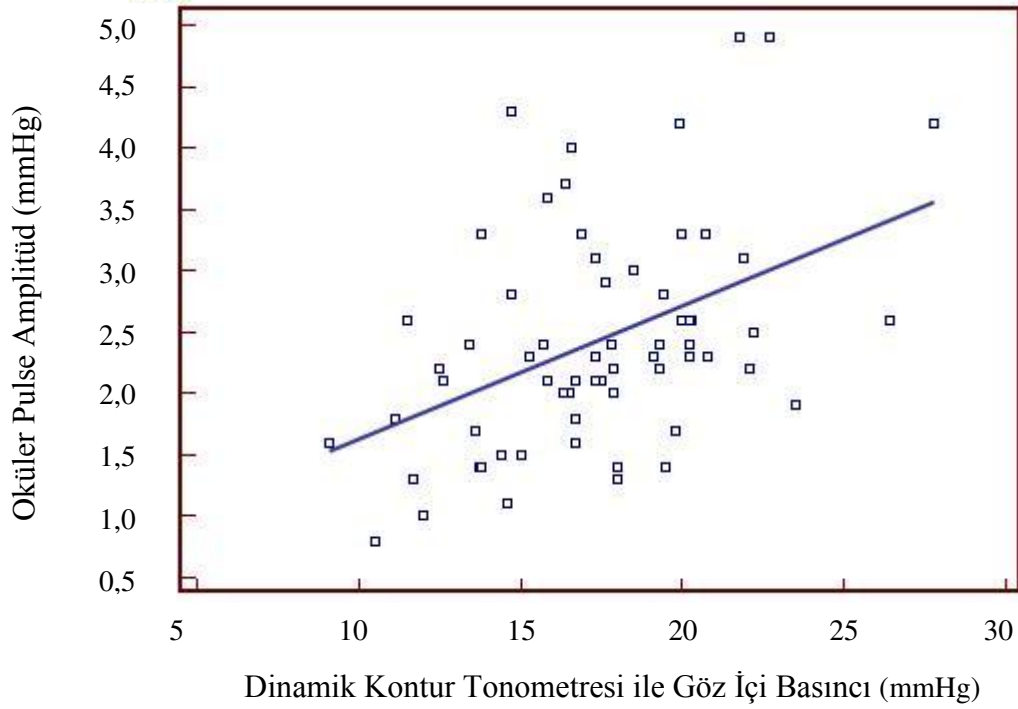
OPA ile GİB-DKT arasındaki korelasyon gruplar için ve çalışmaya katılan tüm hastalar için ayrı ayrı bakıldı. Kontrol grubu ve çalışmaya katılan tüm hastalarda OPA ile GİB-DKT arasındaki korelasyon anlamlıydı. Korelasyon grafikleri Şekil 8, 9 ve 10'da verilmiştir. XFS grubunda OPA ile GİB-DKT arasındaki korelasyon ($p=0,059$) istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4, Şekil 9-11).



Şekil 9. XFS grubunda (Grup 1), oküler pulse amplitüd ile dinamik kontur tonometre ile ölçülen göz içi basıncı arasındaki korelasyon grafiği ($p=0,059$; $r=0,337$).



Şekil 10. Kontrol grubunda (Grup 1), oküler pulse amplitüd ile dinamik kontur tonometre ile ölçülen göz içi basıncı arasındaki korelasyon grafiği ($p<0,001$; $r=0,581$).



Şekil 11. Çalışmaya alınan tüm hastalarda, oküler pulse amplitüd ile dinamik kontur tonometre ile ölçülen göz içi basıncı arasındaki korelasyon grafiği ($p<0,001$; $r=0,443$).

Tablo 6. XFS grubundaki (Grup 1) bireyler

Dinamik kontur tonometresi ve aplanasyon tonometresi ile ölçülen GİB değerleri arasındaki farka gruplar ve tüm hastalar için bakıldığında yaş, OPA, SKK, sistolik KB ve diyastolik KB arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların dinamik kontur tonometresi ve aplanasyon tonometresi ile ölçülen GİB değerleri arasındaki fark ile yaş, OPA, SKK, sistolik KB ve diyastolik KB arasındaki korelasyon

	DKT-GAT¹ XFS² (Grup1)	DKT-GAT¹ Kontrol (Grup 2)	DKT-GAT¹ Tüm hastalar
Yaş	p=0,711	p=0,555	p=0,762
OPA³	p=0,730	p=0,405	p=0,946
SKK⁴	p=0,991	p=0,084	p=0,224
Sistolik KB⁵	p=0,108	p=0,461	p=0,420
Diyastolik KB⁵	p=0,462	p=0,568	p=0,531

1-DKT-GAT, Dinamik kontur tonometresi ile ölçülen GİB ve aplanasyon tonometresi ile ölçülen GİB değerleri arasındaki fark; 2-OPA, oküler pulse amplitüd; 3-SKK, santral kornea kalınlığı; 4-KB, kan basıncı

Tablo 6 ve 7’de XFS ve sağlıklı kontrollerin verileri özetlenmiştir.

	YAŞ	CİNS ¹	PE ²	GİB-GAT ³	GİB-DKT ⁴	OPA ⁵	SKK ⁶	Sistolik KB ⁷	Diyastolik KB ⁷
ED	62	K	OS	19	21,9	3,1	492	136	38
AA	62	K	OD	17	20	3,3	511	130	87
ND	62	K	OS	21	16,6	4	500	140	75
FD	53	K	OD	16	20	2,6	513	128	90
AU	67	K	OS	13	16,5	2	504	98	64
TK	72	K	OD	11	15,8	3,6	539	116	72
NT	62	K	OD	15	17,9	2	496	121	67
EL	55	E	OS	10	9,1	1,6	584	142	89
HM	57	E	OD	9	12,5	2,2	504	132	76
İT	63	E	OS	17	16,7	2,1	600	115	87
AŞ	62	E	OD	13	17,8	2,4	467	126	87
ÖÖ	66	E	OS	14	13,4	2,4	559	110	65
ŞA	72	E	OS	10	13,8	3,3	487	110	70
YB	58	E	OS	17	20,3	2,6	597	146	71
AD	66	E	OD	16	17,5	2,1	542	136	86
MK	51	E	OS	16	19,3	2,2	438	110	90
AÖ	60	E	OS	17	20,2	2,6	542	150	90
GA	67	K	OD	20	27,8	4,2	588	104	60
MM	53	K	OD	17	26,4	2,6	581	127	90
ÜE	66	K	OS*	10	12	1	516	132	74
BK	63	K	OS*	20	22,7	4,9	578	127	78
FK	68	E	OS*	14	18	1,4	583	123	62
MS	59	E	OD*	9	11,5	2,6	502	120	80
AY	71	K	OS*	12	16,4	3,7	596	125	65
NS	67	K	OD*	16	22,1	2,2	497	116	76
FK	69	K	OS*	17	19,5	1,4	542	112	77
TD	78	E	OS*	12	14,7	2,8	575	137	79
AT	78	E	OS*	15	15,8	2,1	549	167	95
AD	68	E	OS	20	22,2	2,5	582	120	95
AB	69	E	OD	11	13,7	1,4	573	130	70
NK	63	K	OD*	13	14,7	4,3	538	118	97
SG	72	K	OS	16	17,9	2,2	620	180	100

*Bilateral XFS olan hastalar

1-E, erkek; K,kadın. 2-PE, psödoeksfoliyasyon; OD, sağ göz; OS, sol göz. 3-GİB-GAT, aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı; 4-GİB-DKT, dinamik kontur tonometre ile ölçülen göz içi basıncı; 5-OPA, oküler pulse amplitüd; 6-SKK, santral kornea kalınlığı; 7-KB, kan basıncı

Tablo 7. Sağlıklı kontrol grubundaki (Grup 2) bireyler

	YAŞ	CİNS ¹	PE ²	GİB-GAT ³	GİB-DKT ⁴	OPA ⁵	SKK ⁶	Sistolik KB ⁷	Diastolik KB ⁷
HG	60	K	OS	9	11,7	1,3	575	105	71
NP	57	K	OD	18	20,7	3,3	488	140	103
MÇ	61	K	OS	19	19,9	4,2	563	140	85
HG	61	K	OS	12	13,8	1,4	551	120	75
ŞK	57	K	OS	12	18	1,3	511	112	76
GD	55	K	OD	19	19,1	2,3	556	106	75
TG	63	K	OS	11	13,6	1,7	529	120	74
KA	74	K	OD	15	12,6	2,1	516	125	70
AE	61	K	OD	17	20,8	2,3	532	134	88
FB	58	E	OS	18	16,3	2	597	145	85
SA	55	E	OD	13	15,7	2,4	469	156	99
TE	58	E	OS	15	19,8	1,7	527	154	84
CG	58	E	OD	13	17,6	2,9	549	200	97
UÖ	61	E	OS	10	10,5	0,8	518	127	84
HA	63	E	OS	18	23,5	1,9	614	118	74
SA	67	E	OS	17	17,3	2,3	553	130	70
HN	59	E	OS	11	15	1,5	496	150	93
YY	63	E	OD	15	14,4	1,5	571	120	80
SY	53	E	OS	17	19,3	2,4	518	164	104
UÖ	63	E	OD	13	16,7	1,6	530	115	75
AP	74	K	OS	9	14,6	1,1	454	132	75
EE	63	E	OS	14	17,3	2,1	659	127	89
FG	62	K	OD	21	20,2	2,3	593	125	75
AÇ	58	K	OD	20	20,2	2,4	508	142	89
FB	46	K	OD	19	19,4	2,8	561	120	80
FÜ	60	K	OS	17	17,3	3,1	579	139	73
NÜ	67	E	OS	19	21,8	4,9	533	136	85
AD	80	E	OS	10	11,1	1,8	565	177	74
KŞ	66	E	OS	14	15,3	2,3	535	120	90
TB	66	E	OD	19	16,7	1,8	562	135	97
PÜ	62	K	OD	18	18,5	3	576	139	99
NÖ	67	K	OS	17	16,9	3,3	573	123	75

1-E, erkek; K,kadın. 2-PE, psödoeksfoliyasyon; OD, sağ göz; OS, sol göz. 3-GİB-GAT, aplanasyon tonometresi ile ölçülen göz içi basıncı; 4-GİB-DKT, dinamik kontur tonometre ile ölçülen göz içi basıncı; 5-OPA, oküler pulse amplitüd; 6-SKK, santral kornea kalınlığı; 7-KB, kan basıncı

7. TARTIŞMA

GAT, GİB'yi ölçmede en yaygın kullanılan ve «altın standart» kabul edilen yöntemdir. SKK ve diğer korneal parametrelerden etkilendiği iyi bilinir. Buna karşılık bir çok çalışmada Pascal dinamik kontur tonometre ile GİB'nin korneal kalınlıktan bağımsız olarak ölçülebildiği gösterilmiştir. GİB'nin sabit bir değeri yoktur. Minimum (diastolik) ve maksimum (sistolik) GİB değerleri arasındaki fark «ocular pulse amplitude» (OPA) değerini verir. Bu değer Pascal dinamik kontur tonometre ile ölçülebilir ve glokom için bağımsız bir risk faktörü olan koroidal perfüzyonu dolaylı olarak gösterir (2). Göze gelen kan akımının büyük bir çoğunluğu koroide yönelir. Retinal kan akımı oldukça azdır ve ihmal edilebilir. Dolayısıyla pulsatil kan akımının koroidden köken aldığı söylenebilir.

Son zamanlardaki çalışmalar kan akımındaki dalgalanmaların göze sürekli düşük perfüzyondan daha zararlı olabileceğine işaret etmektedir (86). Glokom hastalığının patogenezi bugün hala tartışmalıdır. GİB yüksekliği önemli bir risk faktörü olmakla beraber hastalığın başka risk faktörleri de vardır. Glokomun tanımının, optik sinir başındaki karakteristik glokomatöz değişiklikler ile ilişkili olarak, optik nöropati olarak yapılması kabul görmüştür. Yapılan bir çalışmada tek taraflı XFS hastalarında etkilenen gözde optik disk değişiklikleri gözlemlenmişlerdir ve şu sonuca varmışlardır; eksfoliyatif sürecin kendisi optik disk değişiklikleri için risk faktörüdür (55). XFS'nin damarları etkileyen bir hastalık olduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir (87). Damar duvarlarında anormal matriks komponentleri nedeni ile ön segment hipoksisine neden olan histopatolojik hasar tespit edilmiştir (33). PEM iris damarları, posterior siliyer arter, vorteks veni ve santral retinal damarlarda (87,88) geçirgenliği arttırarak, daraltarak ve en sonunda tıkararak, kan akımı parametrelerini değiştirebilir (87). XFS, istatistiksel olarak anlamlı şekilde hipertansiyon, anjina, kalp krizi, inme, ve retinal ven trombozu ile ilişkilidir (40,89). En az bir kez iskemik atak geçiren insanlar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında XFS sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (45). Tek taraflı PE sendromu olan hastaların oftalmik arter hemodinamik parametrelerinin değiştiğini; kan akımının azaldığını, damar direnç indeksinin arttığını vurgulanmıştır (90).

Michelson ve ark. (91) PAAG hastaları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları çalışmada, glokom hastalarında lamina cribrosa, nazal retina ve temporal retinada azalmış kan akımı bulmuşlardır. Nicolela ve ark. (92) sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıklarında PAAG

hastalarında lamina cribrosada ve temporal retinada azalmış kan akımı, temporal nöroretinal rimde anlamlı olmayan kan akımı artışı bulmuşlardır. Koroidal ve retinal sirkülasyon PAAG'de farklı şekillerde cevap verir. Koroidal kan akımı azalır, retinal dolaşım artar ve temporal retinada minimum akım hızı artar. Retina ve koroidin anatomik kan desteği farklıdır. Koroidal kan akımı kısa posterior siliyer arterden, retinal kan akımı santral retinal arterden kaynaklanır. İki vasküler yatağın kontrol mekanizmaları da farklıdır. Koroidal yatak otonom sinir kontrolüne sahiptir. Koroidal kan akımı parasempatik uyarıya yanıt olarak artar ve kan akımının azalması servikal sempatik zincirin uyarılmasına cevaptır. Zıt olarak, retinal damarlar otonomik desteğe sahip değildir. Kan akımı lokal doku faktörleri ve birikmiş metabolitlere cevap olarak otoregüle edilir. Parasempatik aktivitedeki azalma, koroidal kan akımını azaltır ve rölatif retinal iskemiye neden olur. Ek olarak fotoreseptörlerde hasara ve görme alanı kayıplarına neden olur. Bu iskemi aynı zamanda retinal damarlarda reaktif otoregülatör vazodilatasyona neden olur.

Kısacası; DRP, retinal arter ve ven tıkanıklığı gibi bir çok hastalığın patogenezinde rol aldığı düşünülen (93) değişmiş kan akımı glokom patogenezinde de yer alabilir. OPA, göz içine gelen kanın pasajdan geçerken ürettiği pulsatil akımı temsil eder (94). Pulsatil kan akımını ölçen pneumotonometre (Langham&McCarthy) ve «ocular blood flow analyzer» aletleri korneal özelliklere bağımlıdır. DKT son zamanlarda tanımlanmış bir tonometredir.

OPA'nın glokom için (özellikle NTG hastalarında) bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (3). Glokomlu hastalarda optik sinirde kan akımı azalmaktadır. Vulsteke ve ark. (95) yaptıkları çalışmada DKT ile ölçülen OPA değerini orta ve şiddetli glokomatöz görme alanı kaybı ile ilişkili bulmuşlardır.

Kan akımındaki azalma hipoksiye ve ileri hücre ölümüne neden olabilir ve böylece glokom ve diğer dolaşımsal problemleri başlatabilir. OPA'nın glokomun klinik gidişinde rol alabileceğine dair kanıtlar vardır. Bu çalışmalardan hareketle psödoeksfoliyasyon materyali bulunan hastalarda kan akımının bozuk olabileceğini düşündük ve kan akımı ile ilgili bir parametre olan «ocular pulse amplitude» değerini inceledik. Ülkemizde sıkça görülen psödoeksfoliyasyon materyaline sahip ve henüz glokom olmayan hastalarda kan akımı ve GİB arasındaki ilişkiyi gösterecek olan «ocular pulse amplitude» değerini saptamak ve normal kişilerden farklı olup olmadığını göstermek istedik. Ancak

psödoeksfoliyasyon sendromlu hastalar ile yaş ve cinsiyetle uyumlu kontrolleri arasında «ocular pulse amplitude» değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik.

Glokomda iskemik rahatsızlıkların araştırılmasında bir yöntem olan pulsatil oküler kan akımının NTG hastalarında düştüğü gösterilmiştir (96). Oküler kan akımındaki kronik azalma, göz içi basıncı normal sınırlarda olmasına rağmen optik sinirde metabolik veya iskemik hasara yol açabilir.

OHT hastaları ile karşılaştırıldığında, OPA ve pulsatil oküler kan akımı glokom grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (97). Bulgular gösteriyor ki; PAAG'da koroidal ve kısa posterior siliyer arter dolaşımında azalma vardır. Fakat oküler kan akımındaki bu değişiklikler, optik diskteki atrofiye sebep mi yoksa sonuç mu, belli değildir.

Yapılan bir çalışmada pulsatil oküler kan akımı değerlerini normal kişiler ve OHT'li kişilerde karşılaştırdığında anlamlı fark görülmemiştir (98). Zıt olarak Loebl ve Schwartz FFA kullanarak normal bireylerle karşılaştırdıklarında, OHT hastalarının dolaşımının bozuk ve OHT hastalarında optik sinir başında dolma defekti insidansının arttığını görmüşlerdir (99). Başka bir çalışmada, PAAG hastalarında OHT'liler ile karşılaştırdıklarında pulsatil oküler kan akımını anlamlı olarak azalmış bulmuşlardır (100).

Kaufmann ve ark (101) OPA'nın sağlıklı bireylerde 0,9-7,2 mmHg olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada OPA, OHT ve glokomlu gözlerde 1,0-7,8 mmHg. arasında bulunmuştur (102). Bu çalışmada OPA, OHT'li hastalarda (ort.:3,8±1,56 mmHg) glokomlu hastalardan daha yüksek (ort.:3,0±1,29 mmHg) tespit edilmiştir. Nicastro ve ark (103) «pneumotonometer» kullanarak OPA'yı tespit ettiklerinde PAAG hastalarında normal ve OHT'lere kıyasla azalmış tespit etmişlerdir. Schwenn ve arkadaşları (3) «SmartLens dynamic observing tonometre» kullanarak NTG'yi diğer gruplar ile karşılaştırdıklarında OPA'yı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır. PAAG'de OPA'yı kontrol ve OHT grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı bulmamışlardır. Başka bir çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında OPA'nın, NTG ve PAAG'de daha az olduğunu görmüşlerdir (104). 45-73 yaş arası 19 hastanın alındığı başka bir çalışmada OPA ortalaması 3,08 ±0,92 mmHg'dır (94).

501 hastanın 906 gözünün 5 grupta (PAAG, NTG, XFG, OHT ve normal kontroller) incelendiği bir çalışmada OPA, OHT grubunda en yüksek (3,61 mmHg) ve sağlıklı kontrollerde en düşük (2,86 mmHg) bulunmuş ve tüm gruplarda GİB ile anlamlı olarak arttığı görülmüştür. OHT grubu dışındaki tüm gruplarda DKT ile GAT'den daha yüksek GİB

ölçümleri elde edilmiştir. Tüm gruplarda artmış korneal kalınlığı DKT ölçümlerini etkilemezken, GAT ölçümlerinde anlamlı bir yükselmeye neden olduğu görülmüştür(105). Bizim çalışmamızda en düşük OPA değerleri sağlıklı kontrollerde elde edilmiştir. Bu değerler XFS ve sağlıklı kontrollerde sırasıyla $2,60\pm0,92$ mmHg ve $2,24\pm0,87$ mmHg'dır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,085$).

Çalışmamızda OPA ile SKK arasında korelasyon saptamadık. Bu bulgu literatür ile uyumludur. OPA ile GİB ve SKK arasındaki ilişkiye bakılan bir çalışmada; OPA'ya sağlıklı kontroller, PAAG ve NTG hastalarında bakılmıştır. OPA artışı, GİB artışı ile korelasyon gösterirken, SKK'dan etkilenmemiştir (104). Kaufmann ve ark (101) OPA'nın sağlıklı bireylerde SKK'dan etkilenmediğini rapor etmişlerdir.

DKT ile GAT arasındaki fark OPA yükseldikçe azalır (102). Bu bulgular daha önce Medeiros ve ark. tarafından rapor edilmiştir (105). Olası bir açıklama şudur; farklı aletler GİB'yi kardiyak siklusun farklı zamanlarında kaydederler. DKT GİB'yi kardiyak siklusun diyastolik fazında kaydeder. Yüksek OPA'lı gözlerde, atım gösteren yarı halkalar GAT ölçümü esnasında gözlenir ve bu durumda en yüksek GİB (sistolik fazda) kaydedilir. Başka bir olası açıklama, OPA arttıkça diyastolik GİB düşer (ortalama GİB'nin aynı kaldığını düşünürsek). Böylece diyastolik fazda GİB'yi ölçen DKT ile ölçüm yaparken DKT ile GAT ölçümleri arasındaki ölçüm farkının düşüşünü açıklar (OPA arttıkça fark azalır). Bizim çalışmamızda, GİB-DKT ve GİB-GAT arasındaki fark ile OPA arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

DKT tarafından ölçülen OPA'yı etkileyen oküler faktörler çalışılmış ve AL'nin OPA'yı etkileyen tek lokal parametre olduğu bulunmuştur (101). Bu yazarlar sistemik KB'yi hesaba katmamışlardır. Diğer yazarlar da kan basıncı ve sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki farkın OPA ile karşılaştırılmasını önermişlerdir (105).

DKT ile ölçülen OPA sonuçları kan basıncı (KB) ile ilişkili değildir (107). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumludur. Sistolik KB, diyastolik KB, sistolik KB ve diyastolik KB arasındaki fark ile OPA arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda, OPA ile GİB-GAT ve GİB-DKT arasındaki korelasyon gruplar için ve çalışmaya katılan tüm hastalar için ayrı ayrı bakıldı. Her iki grupta ve çalışmaya katılan tüm hastalarda OPA ile GİB-GAT arasındaki korelasyon anlamlıydı. Kontrol grubu ve çalışmaya katılan tüm hastalarda OPA ile GİB-DKT arasındaki korelasyon istatistiksel olarak

anlamliydy. XFS grubunda OPA ile GİB-DKT arasındaki korelasyon ($p=0,059$) anlamliya çok yakınsa da anlamli bulunmadı.

OPA ve GİB arasındaki pozitif korelasyon (101,105) gözün elastik özellikleri ile açıklanabilir. Yüksek GİB’li gözlerde skleral duvar gerilimi artar ve sistol boyunca artan oküler hacim belirgin bir basınç yükselmesine neden olur. Basınç yükselmesi daha önce stresli olan göz küresine, elastik genişlemeden çok sertlik olarak yansır (108). OPA ve GİB sadece bulbus duvarının elastik özelliklerine değil oküler kan akımına da bağlıdır. Oftalmik arter basıncı ile GİB arasındaki fark, basınç farkı ile sürdürülen oküler perfüzyonu temsil eder. Her ne kadar net etkisinin yönünü (artma/azalma) tahmin etmek zor olsa da yükselmiş GİB pulsatil oküler kan akımını etkileyebilir. GİB’deki dalgalanmaları DKT gibi bir tonometre ile sürekli olarak ölçmenin amacı, göz içi pulsatil hemodinamikleri dolaylı olarak ölçmektir. Kardiyak sistol boyunca oküler hacimdeki yükselme ile GİB artar, bu oküler duvar elastisitesinden kaynaklanır (68). Bu fenomen GİB ve OPA arasındaki pozitif korelasyonu açıklayabilir.

OPA GİB’den etkilenir, daha yüksek GİB daha yüksek OPA skoru ile sonuçlanır. Bu ilişki GAT ve DKT’nin her ikisi için de doğrudur. Bu bulgular Kniestedt ve ark (109) tarafından da rapor edilmiştir. Halbuki sezgisel olarak, OPA’nın yüksek basınç seviyesinde pulsasyonlardaki düşüşe bağlı olarak azalması beklenir ve tersi de doğrudur. Bu gözlem şununla açıklanabilir. Bir küredeki hacim değişikliğinin büyük basınç değişikliğine (OPA) yol açması beklenir. Oldukça şişirilmiş bir futbol topuna parmak ile bası yapıldığında top içinde bir basınç değişikliği meydana gelir, aynı miktar bası havası inmiş topa yapıldığında aynı etkiyi göremeyiz. Skleranın özellikleri OPA üzerinde önemli etkiye sahiptir. Skleral özellikler örn., katılık GİB seviyesi ile değişebilir, bu da OPA’nın daha yüksek basınç seviyesinde arttığı gerçeğine katkıda bulunur. OPA’nın GİB’ye katkı sağladığı göz önüne alınır ise ve korneal kalınlığın da GİB’yi etkilediği göz önüne alınır ise, korneal kalınlığın OPA üzerine etkisi olması beklenebilir.

Gerçek GİB’yi ölçmek adına birçok çalışma yapılmıştır. Literatüre baktığımızda SKK’daki her 10 μm değişiklik 0,11-0,75 mmHg değişikliğe neden olur. GİB’yi korneal özelliklerden bağımsız olarak ölçmek için TonoPen ve DKT gibi alternatif aletler geliştirilmiştir. Pascal DKT; aplanasyon yaratmayan, korneal özelliklerden bağımsız olarak işlev gösteren kontakt bir tonometredir. Bizim çalışmamızda SKK ile GAT kullanılarak ölçülen GİB ve DKT kullanılarak ölçülen GİB arasında korelasyon saptanmadı. Başka bir

çalışmada da GAT ve DKT ile ölçülen GİB ve SKK arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (102).

DKT GİB'yi ortalama 2,1 mmHg daha fazla ölçmeye eğilimlidir. Tüm sağlıklı ve glokomatöz bireylerde, iki tonometre ölçümlerini karşılaştıran çalışmalar benzer bulgular bulmuştur. Bizim çalışmamızda DKT ile GİB kontrol grubunda ortalama 2 mmHg, XFS grubunda ortalama 3 mmHg daha fazla ölçüldü. Yapılan kapsamlı bir çalışmada GAT GİB'yi DKT'den ortalama 1,7 mmHg daha düşük ölçmüştür. Bu farkın düşük SKK ve yüksek GİB'de daha fazla olduğu görülmüştür (110). GAT GİB'yi DKT ile karşılaştırıldığında, düşük GİB'de (0-10 mmHg) daha fazla, yüksek GİB'de (≥ 10 mmHg) daha düşük ölçme eğilimindedir (102).

Mevcut çalışmaların potansiyel yanılığlarından biri de ölçüm düzenidir. GAT ile 2-3 ölçüm almak masaj etkisi ile GİB'yi azaltır ve ölçüm sonucunu yanlış olarak düşük verir (111). Bu bilgidен yola çıkarak biz çalışmamızda ölçüm önceliğini randomize tablo ile belirledik. Schneider ve ark (67), önce GAT sonra DKT ile ölçüm almışlar ve GİB'de DKT ile tekrar ölçtüklerinde anlamlı azalma bulmamışlardır. Benzer olarak Pache ve ark (112) ölçümleri random olarak almışlar ve ölçüm sırasının sonuçlara hiç bir etkisi olmadığını rapor etmişlerdir.

DKT'nin GİB'yi daha fazla tahmin etmesi, DKT'nin intrakamaral GİB'yi daha doğru tahmin etmesinden kaynaklanır. Feltgen ve ark. (113) intrakamaral GİB'nin GAT ile ölçülenden 2 mmHg daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. İnsan kadavra gözlerinde yapılan daha farklı bir çalışmada, Kniestedt ve ark (114) GAT ölçümlerini manometrik ölçümlerden yaklaşık 3,5 mmHg daha düşük, DKT ölçümlerini 0,5 mmHg daha yüksek bulmuşlardır. Önceki çalışmalar bu farkı yaşa, SKK'ya, GİB seviyesine ve OPA'ya bağlamışlardır (67,106,110,115). DKT ve GAT ölçümleri arasındaki fark ile SKK arasında ilişki yoktur. Bunun üzerinde ortak görüşe varılmıştır (112). Kotecha ve ark. (115) DKT-GAT farkı ile SKK ve yaş arasında tedavi almamış gözlerde ilişki bulurken, tedavi edilen gözlerde anlamlı ilişki bulamamışlardır.

Bizim çalışmamızda DKT-GAT farkı ile SKK arasında anlamlı korelasyon bulunmadığı görüldü. Çalışmamızda DKT-GAT farkı ile yaş, sistolik KB ve diyastolik KB ilişkili değildi.

8. SONUÇ

Psödoeksfoliyasyon sendromu dünyada sekonder açık açılı glokomun en sık nedenidir. Hem glokom hem de retinal ven trombozu için de bir risk faktörüdür. PE sendromu, aslında vücudun tüm damarlarını etkileyebilen sistemik damarsal bir hastalıktır. Tek taraflı PE sendromu olan hastaların oftalmik arter kan akımının azaldığı, damar direnç indeksinin arttığı gösterilmiştir.

GİB'nin sabit bir değeri yoktur. GİB'deki pulsatil değişimlerin her bir kardiyak siklusa göze pompalanan kan hacminden kaynaklandığı düşünülür. Minimum (diyastolik) ve maksimum (sistolik) GİB değerleri arasındaki fark «ocular pulse amplitude» değerini verir. OPA'nın neyi temsil ettiği tam olarak açık değildir. Glokomda oküler kan akımı parametrelerindeki azalma çeşitli teknikler kullanılarak rapor edilmiştir. OPA koroidal perfüzyonun dolaylı bir indikatörüdür ve kalp atımları ile ilişkili oküler kan akımını yansıtır. Retinal katlara kan akımındaki azalma hipoksi ile ilişkili olabilir, hücre ölümü ve böylece glokom gibi hastalıklara katkıda bulunabilir.

Psödoeksfoliyasyon materyali bulunan hastalarda kan akımının bozuk olabileceğini düşündük ve kan akımı ile ilgili bir parametre olan «ocular pulse amplitude» değerini inceledik. Bu çalışmada da glokom hastalarında OPA'nın düşebileceğini düşündük.

Tek taraflı PE sendromu olan 32 olgunun PE'li gözleri birinci grubu, diğer gözleri ikinci grubu oluşturdu. Yaş ve cinsiyet açısından benzerlik gösteren iki grubun karşılaştırılması amaçlandı. Ancak psödoeksfoliyasyon sendromlu hastalar ile yaş ve cinsiyetle uyumlu kontrolleri arasında «ocular pulse amplitude» değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik.

Çalışmamızda, OPA ile GİB-GAT ve GİB-DKT arasındaki korelasyon, gruplar için ve çalışmaya katılan tüm hastalar için ayrı ayrı bakıldı. Her iki grupta ve çalışmaya katılan tüm hastalarda OPA ile GİB-GAT arasındaki korelasyon anlamlıydı. Kontrol grubu ve çalışmaya katılan tüm hastalarda OPA ile GİB-DKT arasındaki korelasyon anlamlıydı. XFS grubunda OPA ile GİB-DKT arasındaki korelasyon ($p=0,059$) istatistiksel olarak anlamlı değildi.

9. ÖZET

Amaç: İntraoküler basıncın sabit bir değeri yoktur. İntraoküler basınç değeri sistol sırasında en yüksek iken diastol sırasında en düşüktür. Bu çalışmanın amacı psödoeksfoliyasyon sendromlu hastalarda «ocular pulse amplitude» değerinin «pascal dynamic contour tonometry» kullanılarak değerlendirilmesidir.

Metod: 32 psödoeksfoliyasyon sendromlu ve yaş ile cinsiyet uyumlu 32 normal hasta çalışmaya alındı. Tüm olgular «pascal dynamic contour tonometry» kullanılarak ‘ocular pulse amplitude’ ölçülmesini de içeren tam bir oftalmolojik müeyyeneden geçirildi.

Bulgular: Hasta grupta aplanasyon tonometre ile ölçülen intraoküler basınç ortalaması $15,0 \pm 3,5$ mmHg, pascal dinamik kontur tonometre ile ölçülen intraoküler basınç ortalaması $18,0 \pm 4,0$ mmHg, OPA değeri ortalaması $2,60 \pm 0,92$ mmHg olarak bulundu. Kontrol grubunda aplanasyon tonometre ile ölçülen intraoküler basınç ortalaması $15,0 \pm 3,7$ mmHg , pascal dinamik kontur tonometre ile ölçülen intraoküler basınç ortalaması $17,0 \pm 3,0$ mmHg , OPA değeri ortalaması $2,24 \pm 0,87$ mmHg olarak tespit edildi. Bağımsız örneklerde t-testi yapılarak aplanasyon ile ölçülen intraoküler basınç ($p=0,534$), pascal dinamik kontur tonometre ile ölçülen intraoküler basınç ($p=0,524$) ve «ocular pulse amplitude» ($p=0,085$) değerleri arasında bir fark bulunmadı. Sağlıklı bireylerde OPA değerleri ile dinamik kontur tonometre ve aplanasyon tonometre kullanılarak ölçülen intraoküler basınç arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulduk. Psödoeksfoliyasyon grubunda OPA değeri ile aplanasyon tonometre kullanılarak ölçülen intraoküler basınç arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon varken dinamik kontur tonometre kullanılarak ölçülen intraoküler basınç arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon yoktu.

Sonuç: Ülkemizde sıkça görülen psödoeksfoliyasyon sendromlu olgulardaki, kan akımı ile intraoküler basınç arasındaki ilişkiyi yansıtan «ocular pulse amplitude» değerini kontrol olguları ile karşılaştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edemedik.

Anahtar kelimeler: «ocular pulse amplitude», psödoeksfoliyasyon sendromu, Pascal dinamik kontur tonometre, Goldmann aplanasyon tonometresi

10. İNGİLİZCE ÖZET

Purpose: Intraocular pressure (IOP) does not have a constant value. IOP is highest during systole and lowest during diastole. The aim of this study was to evaluate the ocular pulse amplitude in pseudoexfoliation syndrome using pascal dynamic contour tonometry.

Methods: 32 patients with pseudoexfoliation syndrome and 32 age and sex matched controls were included into the study. All patients underwent complete ophthalmic examination including ocular pulse amplitude values determined by pascal dynamic contour tonometry.

Results: In pseudoexfoliation syndrome group, mean intraocular pressure (IOP) with Goldmann was $15,0 \pm 3,5$ mmHg, mean IOP with pascal dynamic contour tonometry (DCT) was $18,0 \pm 4,0$ mmHg, mean OPA was $2,60 \pm 0,92$ mmHg. In control group, mean intraocular pressure (IOP) with Goldmann was $15,0 \pm 3,7$ mmHg, mean IOP with pascal dynamic contour tonometry (DCT) was $17,0 \pm 3,0$ mmHg, mean OPA was $2,24 \pm 0,87$ mmHg. There was no significant difference between groups with respect to intraocular pressure as measured with GAT ($p=0,534$), DCT ($p=0,524$), and OPA ($p=0,085$). We found a significant positive correlation between OPA and IOP values using DCT and GAT in healthy subjects. In the XFS group, there was a significant positive correlation between OPA and IOP values obtained by GAT but not IOP values obtained by DCT.

Conclusion: Pseudoexfoliation is a common situation in our country. Ocular pulse amplitude that reflects association between blood pressure and IOP was compared with controls. There was no significant difference in the OPA values between healthy and XFS.

Key words: ocular pulse amplitude, pseudoexfoliation syndrome, Pascal Dynamic Contour Tonometer, Goldmann applanation tonometer

11. KAYNAKLAR

1. Punjabi OS, Kniestedt C, Stamper RL, Lin SC. Dynamic contour tonometry: principle and use. Clin Experiment Ophthalmol. 2006 Dec;34(9):837-40.
2. Karl-Georg Schmidt, Andrea von Rückmann, Bettina Kemkes-Matthes, Hans-Peter Hammes. Ocular pulse amplitude in diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 2000;84:1282–1284.
3. O Schwenn, R Troost, A Vogel, F Grus, S Beck, and N Pfeiffer. Ocular pulse amplitude in patients with open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2002 September; 86(9): 981–984.
4. Andrea Mistlberger , M.Gruchmann , W. Hitzl , et. al. Pulsatile ocular blood flow in patients with pseudoexfoliation. Int Ophthalmol 2001 , 23:337-342.
5. Tarkkanen A, Kivela T.John G. Lindberg and discovery of exfoliation syndroma. Acta Ophthalmol. Scand 2002; 80:151-154.
6. Dvorak-Theobald G. Pseudoexfoliation of the lens capsule: Relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulara. Am Ophthalmol 1954; 37:1-12.
7. Ringvold A. Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome. Acta Ophthalmol Scand 1999; 77:371-375.
8. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndroma: frequency, gender distrubition and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. Acta Ophthalmol Scan 2002; 80:478-484.
9. Ritch R, Schöltzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. Survey Ophthalmology 2001; 45:265-315.
10. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. Acta Ophthalmol 1988; 184:71-85.
11. Örgen C. Lens kapsülü eksfoliyasyonu. Oto-Nöro-Oftalmoloji 1949; 4:1-28.
12. Yalaz M, Othman I, Nas K, Eroglu A, Homurlu D, Cikintas Z, Ashouri A. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in eastern mediterranean area of Turkey. Acta Ophthalmol 1992; 70:209-213.

13. Arıtürk N, Oge I, Eski Yücel O. Exfoliation syndrome in middle east and black sea area of Turkey. 5th International Glaucoma Symposium. Final program and book of abstracts 2005, A72.
14. Kozart DM, Yanoff M. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1982; 89:214-218.
15. Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma a prospective 10 year follow up study. *J Glaucoma* 2002; 11:517-524.
16. Tarkkanen A, Kivela T. Cumulative incidence of converting from clinically unilateral to bilateral exfoliation syndrome. *J Glaucoma* 2004; 13:181-184.
17. Morrison JC, Green WR. Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol* 1988; 184:5-27.
18. Schlötzer-Schrehardt U, Dörfler S, Naumann GO. Immunohistochemical localization of basement membrane components in pseudoexfoliation material of the lens capsule. *Curr Eye Res* 1992; 11:343-355
19. Bergmanson J, Jones L, Chu WF. Ultrastructural observations on pseudoexfoliation of the capsula: a reexamination of involvement of the lens epithelium. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:118-123.
20. Ulusitalo M, Kiveldä T, Tarkannen A. Immunoreactivity of exfoliation material for the cell adhesion-related HNK-1 carbohydrate epitope. *Arch Ophthalmol*; 111:1419-1423.
21. Davanger M. On the interfibrillar matrix of the pseudoexfoliation material. *Acta Ophthalmol* 1978; 56:233-240.
22. Garner A, Alexander RA. Pseudoexfoliative disease: Histochemical evidence of an affinity with zonular fibers. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:574-580.
23. Tetsumeto K, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Dörfler S, Naumann GOH. Precapsular layer of the anterior lens capsule in early pseudoexfoliation syndrome. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230:252-257.
24. Erdogan H, Arıcı S, Toker İ, Arıcı K, Fariz G, Topalkara A. Conjunctival impression cytology in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34:108-113.
25. Schlötzer-Schrehardt U, Dörfler S, Naumann GOH. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993; 11:666-674.

26. Wang L, Yamasita R, Hommura S. Corneal endothelial changes and aqueous flare intensity in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica* 1999; 213:387-391.
27. Wirbelauer C, Anders N, Pham DT. Intraocular pressure in non glaucomatous eyes with pseudoexfoliation syndrome after cataract surgery. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29:466-471.
28. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:730-743.
29. Motolka A, Phelps C. The secondary glaucomas in clinical ophthalmology. Dunne TD, Jaeger EA. Philadelphia: Harper and Row Publishers, 1986.
30. Spinelli D, Felice G, vigasio F, Coggi G. The iris vessels in the exfoliation syndrome: ultrastructural changes. *Exp Eye Res* 1985; 41:449-455.
31. Shimuzi T. Changes of iris vessels in capsular glaucoma: three dimensional and electron microscopic studies. *Jpn J Ophthalmol* 1985; 29:434-452.
32. Asona N, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995; 102:1279-1290.
33. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, Foerster MH, Naumann GOH. Anterior chamber hypoxia iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *German J Ophthalmol* 1994; 3:148-153.
34. Kuchle M, Nguyen N, Hannapel E. The blood aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* 1995; 27:136-142.
35. Nguyen NX, Kuchle M, Martus P, Naumann GOH. Quantification of blood aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1999; 8:18-23.
36. Zagoski Z, Grossler B, Naumann GOH. Effects of low oxygen tension on the growth of bovine corneal endothelial cells in vitro. *Ophthalmic Res* 1989; 21:440-442.
37. Streeten BV, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilopathy in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch ophthalmol* 1992; 110:1757- 1762.
38. Gillies WE, Brooks AMV. Central vein occlusion in pseudoexfoliation of the lens capsule. *Clin Exp Ophthalmol* 2002; 30:176-178.

39. Repo LP, Terasvirta ME, Koivisto KJ. Generalized transluminance of the iris and the frequency of the pseudoexfoliation syndrome in the eyes of transient ischemic attack patients. *Ophthalmology* 1993; 100:352-355.
40. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:685-687.
41. Schumacher S, Schlötzer-Schrehardt U, Martus P, Lang W, Naumann GOH. Pseudoexfoliation and the aneurysm of the abdominal aorta. *Lancet* 2001; 357:359-360.
- 67
42. Bojic L, Ermacora R, Polic S. Pseudoexfoliation syndrome and asymptomatic myocardial dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp ophthalmol* 2005; 243:446-449.
43. Linner E, Popovic V, Gottfries C, Jonsson M, Sjögren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:283- 285.
44. Cahil M, Early A, Srack S, Blayney AW, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye* 2002; 16:261-266.
45. Repo LP, Suhonen MT, Terasvirta ME, Koivisto KJ. Color doppler imaging of the ophthalmic artery blood flow spectra of patients who have had transient ischemic attack. *Ophthalmology* 1995; 102:994-1119.
46. Altıntaş Ö, Maral H, Yüksel N, Karabas V, Dillioglugil MÖ, Caglar Y. Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma and primary open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243:677-683.
47. Puustjarvi T, Blomster H, Kontkanen M, Punnonen K, Terasvirta M. Plasma and aqueous humor levels of homocysteine in exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242:749-754.
48. Schlötzer-Schrehardt U, Koca MR, Naumann G, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome ocular manifestation of a systemic disorder. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1752-1756.
49. Allingham RR, Lofstedt M, Gottfredsdottir MS. Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families. *Br J Ophthalmol* 2001; 85:702-707.

50. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open angle glaucoma: a morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:1750-1764.
51. Yüksel N, Karabas VL, Arslan A, Demirci A, Caglar Y. Ocular hemodynamics in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmology* 2001; 108:1043-1049.
52. Harju M, Vesti E. Blood flow of optic nerve head and peripapillary retina in exfoliation syndrome with unilateral glaucoma or ocular hypertension. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:271-277.
53. Ocakoglu O, Koyluoglu N, Kayiran A, Tamçelik N, Ozkan S. Microvascular blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:49-53.
54. Netlan PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology* 1995; 102:878-886.
55. Puska P, Vesti E, Tomita G, Ishida K, Raitta C. Optic disc changes in normotensive persons with unilateral exfoliation syndrome: a three year follow up study. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237:457-462.
56. Konstas AGP, Stewart WC, Stromman GA. Clinical presentation and initial treatment patterns in patients with exfoliation glaucoma versus primary open angle glaucoma. *Ophthalmol Surg Lasers* 1997; 28:111-117.
57. Konstas AGP, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:182-185.
58. Bergea B, Bodin L, Svedberg B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open angle glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106:997-1004.
59. Konstas AGP, Hollo G, Astakhov YS. Factors associated with long term progression or stability in exfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:29-33.
60. Altınbas Ö, Yüksel N, Karabas VL, Caglar Y. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14:495-500.
61. Grodum K, Heijl AB, Bengtsson B. Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without exfoliation syndrome. *Ophthalmology* 2005; 112:386-390.
62. Fan BJ, Pasquale L, Grosskreutz CL, Rhee D, Chen T, DeAngelis MM, Kim I, del Bono E, Miller JW, Li T, Haines JL, Wiggs JL. DNA sequence variants in the LOXL1 gene

are associated with pseudoexfoliation glaucoma in a U.S. clinic-based population with broad ethnic diversity. *BMC Med Genet*. 2008 Feb 6;9:5.

63. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, Jonsson T, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Stefansdottir G, Masson G, Hardarson GA, Petursson H, Arnarsson A, Motallebipour M, Wallerman O, Wadelius C, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Jonasson F, Stefansson K. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007 Sep 7;317(5843):1397-400. Epub 2007 Aug 9.
64. HE Kanngiesser, Dynamic contour tonometry: A New Method for the direct and continuous Measurement of Intraocular Pressure (IOP).
65. Hartmut Kanngiesser, C. Kniestedt, M. Nee, and R. L. Stamper. Dynamic contour Tonometry in Comparison to Goldmann Applanation Tonometry and Pneumatometry, A Comparative Study On Human Cadaver Eyes. Poster presented at the IGS Congress 2003, Barcelona.
66. Kniestedt C, Nee M, Stamper RL. Dynamic contour tonometry: a comparative study on human cadaver eyes. *Arch Ophthalmol*. 2004 Sep;122(9):1287-93.
67. Schneider E, Grehn F Intraocular pressure measurement-comparison of dynamic contour tonometry and goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma*. 2006 Feb;15(1):2-6.
68. Herdener Sonja, Pache Mona, Lautebach Sonja, Funk Jens. Dynamic contour tonometry (DCT) versus Goldmann applanation tonometry (GAT) - a comparison of agreement and reproducibility. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, Volume 245, Number 7, July 2006 , pp. 1027-1030(4)
69. Viestenz A, Langenbucher A, Is the PASCAL Dynamic Contour Tonometry independent of corneal thickness.
70. Viestenz A, Langenbucher A, Mardin C. Y. Reproducibility of dynamic contour tonometry and comparison with Goldmann applanation Tonometry and TonoPen.
71. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001; 108 : 1779–88.
72. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A, de Jong PT. Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: the Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol* 1997; 123 : 767–72.

73. Argus WA. Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology* 1995; 102: 1810–2.
74. Morad Y, Sharon E, Hefetz L, Nemet P. Corneal thickness and curvature in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 125 : 164–8.
75. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, Damji KF, Shields MB, Allingham RR. Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 : 1137–41.
76. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975; 53 : 34–43.
77. Bhan A, Browning AC, Shah S, Hamilton R, Dave D, Dua HS. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43:1389-1392.
78. Morgan AJ, Harper J, Hosking SL, Gilmartin B. The effect of corneal thickness and corneal curvature on pneumatonometer measurements. *Curr Eye Res.* 2002; 25:107-112.
79. Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45:3118-3121.
80. Doyle A, Lachkar Y. Comparison of dynamic contour tonometry with goldman applanation tonometry over a wide range of central corneal thickness. *J Glaucoma.* 2005 Aug;14(4):288-92.
81. Siganos DS, Papastergiou GI, Moedas C. Assessment of the Pascal dynamic contour tonometer in monitoring intraocular pressure in unoperated eyes and eyes after LASIK. *J Cataract Refract Surg.* 2004 Apr;30(4):746-51.
82. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, Sanderson JP, Roberts CJ. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jan;143(1):39-47. Epub 2006 Oct 20.
83. Viestenz A, Langenbucher A, Seitz B. Evaluation of the dynamic contour tonometry (PASCAL) in corneal pathologies.
84. Breusegem C, Fieuws S, Zeyen T, Stalmans I. The Effect of Trabeculectomy on the Ocular Pulse Amplitude. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Jul 30.
85. Chris A. Johnson, Phd, Pamela A. Sample, Phd, George A. Cioffi, MD., et. al. Structure And Function Evaluation (SAFE): I. Criteria for Glaucomatous Visual Field Loss Using

Standard Automated Perimetry (SAP) and Short Wavelength Automated Perimetry (SWAP). *Am J Ophthalmol* 2002 , 134:177-185.

86. Grieshaber MC & Flammer J (2005): Blood flow in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 16: 79–83.
87. Shimizu T. Changes of iris vessels in capsular glaucoma: three-dimensional and electron microscopic studies. *Jpn J Ophthalmol.* 1985;29(4):434-52.
88. Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Naumann GO. Electron-microscopic identification of pseudoexfoliation material in extrabulbar tissue. *Arch Ophthalmol.* 1991 Apr;109(4):565-70.
89. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol.* 1992 Dec;110(12):1752-6.
90. Dayanir V, Topaloğlu A, Ozsunar Y, Keceli M, Okyay P, Harris A. Orbital blood flow parameters in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Int Ophthalmol.* 2009 Feb;29(1):27-32. Epub 2008 Feb 23.
91. Michelson G, Langhans MJ, Groh MJM. Perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996;5:91–98.
92. Nicolela MT, Hnik P, Drance SM. Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal and optic disk blood flow in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol* 1996;122:775–783.
93. Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP & Stefansson E (2002): The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 21: 359–393.
94. Hoffmann EM, Grus FH, Pfeiffer N. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude using dynamic contour tonometry and contact lens tonometry. *BMC Ophthalmol.* 2004 Mar 23;4:4.
95. Vulsteke C, Stalmans I, Fieuws S, Zeyen T. Correlation between ocular pulse amplitude measured by dynamic contour tonometer and visual field defects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Apr;246(4):559-65. Epub 2008 Jan 12.
96. James CB, Smith SE. , Pulsatile ocular blood flow in patients with low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991 ; 75: 466–470.

97. Kerr J, Nelson P, O'Brien C. A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 1998 Jul;126(1):42-51.
98. Trew DR, Smith SE. Postural studies in pulsatile ocular blood flow. I. Ocular hypertension and normotension. *Br J Ophthalmol* 1991;75:66–70.
99. Loeb M, Schwartz B. Fluorescein angiographic defects of the optic disk in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1977;5:1980–1984.
100. Trew DR, Smith SE. Postural studies in pulsatile ocular blood flow: II.: chronic open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1991;75:71–75.
101. Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC & Thiel MA (2006): Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. *Arch Ophthalmol* 124: 1104–1108.
102. Ioannis Halkiadakis et al. Comparison of dynamic contour tonometry with Goldmann applanation tonometry in glaucoma practice *Acta Ophthalmol*. 2008
103. Nicastro NJ, Requa RJ, Campo RV, Barnett RW. Decreased ocular pulse amplitudes in glaucoma. *Glaucoma* 1987;9:45–52.
104. Stalmans I, Harris A, Vanbellinghen V, Zeyen T, Siesky B. Ocular pulse amplitude in normal tension and primary open angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2008 Aug;17(5):403-7.
105. Punjabi OS, Ho HK, Kniestedt C, Bostrom AG, Stamper RL & Lin SC (2006): Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparisons in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. *Curr Eye Res* 31: 851–862.
106. Medeiros FA, Sample PA & Weinreb RN (2007): Comparison of dynamic contour tonometry and Goldmann applanation tonometry in African-American subjects. *Ophthalmology* 114: 658–665.
107. Grieshaber MC, Katamay R, Gugleta K, Kochkorov A, Flammer J, Orgül S. Relationship between ocular pulse amplitude and systemic blood pressure measurements. *Acta Ophthalmol*. 2009 May;87(3):329-34. Epub 2008 Oct 13.
108. Silver DM & Geyer O (2000): Pressure volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res* 20: 115–120.
109. Kniestedt C, Lin S, Choe J, et al. Correlation between intraocular pressure, central corneal thickness, stage of glaucoma, and demographic patient data: prospective

analysis of biophysical parameters in tertiary glaucoma practice populations. *J Glaucoma*. 2006;15: 91–97.

110. Francis BA, Hsieh A, Lai MY, Chopra V, Pena F, Azen S, Varma R & Los Angeles Latino Eye Study Group (2007): Effects of corneal thickness, corneal curvature, and intraocular pressure level on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Ophthalmology* 114: 20– 26.
111. Whitacre MM & Stein R (1993): Sources of error with Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol* 38: 1–30.
112. Pache M, Wilmsmeyer S, Lautebach S & Funk J (2005): Dynamic contour tonometry versus Goldmann applanation tonometry: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243: 763–767.
113. Feltgen N, Leifert D & Funk J (2001): Correlation between central corneal thickness, applanation tonometry, and direct intracameral IOP readings. *Br J Ophthalmol* 85: 85–87.
114. Kniestedt C, Nee M & Stamper RL (2005b): Accuracy of dynamic contour tonometry compared with applanation tonometry in human cadaver eyes of different hydration states. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243: 359–366.
115. Kotecha A, White ET, Shewry JM & Garway- Heath DF (2005): The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *Br J Ophthalmol* 89: 1572–1575.