



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA OKÜLER BULGU VE PARAMETRELER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi MAVİGÖK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Altan Atakan ÖZCAN

ADANA - 2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda, çalışma konusunun belirlenmesinden itibaren çalışmalarımın her aşamasında bana destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, yetişmemde büyük katkıları bulunan her zaman sorularıma pozitif cevaplar veren sayın tez danışmanım Prof. Dr. Altan Atakan ÖZCAN'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, çalışmamda desteklerini esirgemeyen Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Kezban ASLAN'a, istatistik çalışmasında sabırla yardımcı olmak için elinden geleni yapan Nazlı TOTİK'e

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca zor günlerde birlikte zevkle ve azimle çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, yine bu süre içerisinde beraber çalıştığımız hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri hep yanımda olan, uzmanlık eğitimindeki yoğun sürecimde de her zaman bana destek olan, en az benim kadar yorulan anneme ve babama,

İyi ve kötü günlerimde yanımda olan, benimle birlikte asistanlık sürecini yeniden yaşayan ve her zaman bana destek olan eşim Çağdaş'a, varlığıyla bana tüm yorgunluğumu unutturan kızım Deniz'e teşekkür ederim.

Dr. Ezgi MAVİGÖK

Adana - 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS).....	3
2.1.1. Fizyopatoloji ve Etiyoloji.....	3
2.1.1.1. ÜSY Obstrüksiyonuna Katkıda Bulunan Faktörler	3
2.1.2. OUAS Semptomları	4
2.1.3. OUAS Tanısı.....	5
2.1.4. OUAS'ın Sonuçları	6
2.2. Glokom.....	8
2.2.1. Etiyopatogenez	9
2.2.2. Göz İçi Basıncı Üzerine Etkili Faktörler.....	10
2.2.3. Glokom Tanısı.....	11
2.2.3.1. Tonometreler.....	11
2.2.3.2. Optik Sinir Başı Değerlendirmesi.....	12
2.2.3.3. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) Ölçümü	13
2.2.3.4. Görme Alanı	15
2.2.3.5. Santral Kornea Kalınlığı	18
2.3. Kuru Göz	19
2.3.1. Patogenez	19
2.3.2. Etiyoloji.....	20
2.3.3. Klinik Bulgular	20
2.3.4. Tanı	21
2.4. Gevşek Göz Kapağı Sendromu	23

2.4.1. Keratokonus	25
2.5. Koroid	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Oftalmolojik Muayene	28
3.2. İstatiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR	52
ÖZGEÇMİŞ	64



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. OUAS'ın Polisomnografik Sınıflaması.....	6
Tablo 2. Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Sistemik Hastalık Özellikleri	31
Tablo 3. Fiziksel Ölçümler ve Polisomnografi Sonuçları.....	32
Tablo 4. OUAS Glokoma Ait Parametrelerin Karşılaştırılması	33
Tablo 5. Kuru Göz Tanı Testleri	34
Tablo 6. Retina Sinir Lifi Kalınlık Ölçümleri Ortalamasının Karşılaştırılması.....	35
Tablo 7. Kapak Laksite Artışı Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması.....	36
Tablo 8. Koroid Kalınlığı Karşılaştırılması.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. OUAS'ın oküler bulgularının patogenezi.....	8
Şekil 2. OUAS ile ilişkili göz hastalıkları	8
Şekil 3. Retina sinir lifi analizi	15
Şekil 4. Retina sinir lifi dağılımı	17
Şekil 5. Ciddi gevşek göz kapağı sendromu olan hasta	24
Şekil 6. Schirmeri 2 mm, BUT'u 6 sn olan OUAS hastasının meibografi görüntüleri.....	34
Şekil 7. Çalışma ve kontrol grubunda göz kapağı laksite artışı görülme oranları	35

KISALTMALAR LİSTESİ

AHI	: Apne hipopne indeksi
BUT	: Gözyaşı Kırılma Zamanı
CPAP	: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
CPSD	: Düzeltilmiş patern standart deviasyon
GA	: Görme alanı
GİB	: Göz içi basıncı
MD	: Ortalama sapma
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NAION	: Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati
NO	: Nitrik Oksit
NTG	: Normotansif glokom
OD	: Optik Disk
OKT	: Optik Koherens Tomografi
OSB	: Optik sinir başı
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PAAG	: Primer açık açılı glokom
PSD	: Patent standart sapma
PSG	: Polisomnografi
RPE	: Retina pigment epiteli
RNFL	: Retina sinir lifi kalınlık analizi
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
SKK	: Santral Kornea Kalınlığı
ÜSY	: Üst Solunum Yolu
VEGF	: Vaküler Endotelial Growth Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Oküler Bulgu ve Parametreler

Amaç: Bu çalışmanın amacı obstrüktif uyku apne sendromlu (OUAS) hastalarda eşlik eden oküler bulguları tespit edip buna yönelik muayene ve tetkikler ile oftalmolojik hastalıklara yatkınlığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için Çukurova Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı'nda polisomnografi yapılmış ve apne/hipopne indeksi 30'un üzerinde olan hastalardan 31 kişi, 5'in altında olan 30 kişi randomize olarak seçildi. Hastaların sistemik problemleri, vücut kitle indeksleri, boyun kalınlıkları, minimum oksijen satürasyonları kaydedildi. Bilinen bir göz hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara genel oftalmolojik muayene, kapak laksite ölçümleri, kornea topografisi, görme alanı, optik koherens tomografi, kuru göz testleri yapıldı.

Bulgular: Cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet mevcudiyeti, vücut kitle indeksi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Kapak laksite ölçümlerine göre gevşek göz kapağı görülme oranı OUAS hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur. Santral kornea kalınlığı ve retina sinir lifi kalınlık analizlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Görme alanı tetkikinde; ortalama sapma ve patern standart sapma değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi. Göz içi basıncı ortalaması kontrol grubunda çalışma grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkmış olmakla birlikte her iki grupta da normal değerler içerisindeydi. Koroid kalınlığı çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha ince bulunmuştur. Yapılan Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük, meibografide meibomian bez kayıp yüzdesi ve semptomlara yönelik yapılan oküler yüzey hastalık indeksi skoru anlamlı yüksek bulundu.

Sonuç: OUAS'lı hastalarda oluşan hipoksi, buna bağlı ortaya çıkan proinflatuar kaskadlar ve bazı bilinmeyen sebebler sonucunda göz kapağında gevşeklik, kuru göz, koroidde incelme, görme alanı defekti ve ilgili göz hastalıkları meydana gelebilmektedir. Yaşam kalitesini ve ileri yaşlardaki görsel prognozu etkileyen bu hastalıkların erken tanısı ve takibi önem taşıdığından, OUAS tanısı alan hastaların göz hastalıkları yönünden de değerlendirilmeleri uygun olacaktır..

Anahtar Kelimeler: Gevşek göz kapağı, Görme alanı, Kuru göz, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.

ABSTRACT

Ocular Findings and Parameters in Patients with Sleep Apnea Syndrome

Purpose: The aim of this study is to detect ocular findings in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and to determine the susceptibility to dry eye, glaucoma and floppy eyelid syndrome with ophthalmologic examinations.

Methods: For this study, 31 patients were diagnosed with OSAS according to apnea/hypopnea index in the results of polysomnography and prediagnosis of sleep apnea by Çukurova University Neurology Department Sleep Laboratory and 30 patients who were below the apnea/hypopnea index of 5 and who had obstructive sleep apnea were excluded by randomly selected. Ophthalmologic examination, central corneal thickness, retinal nerve fiber analysis, visual field evaluation, optical coherence tomography, schirmer test, tear breakage time, meibography, ocular surface disease index scoring, eyelid laxity measurements were performed in each patients.

Results: 31 patients were included in the study group and 30 patients in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of gender and age. No statistically significant difference was found in central corneal thickness and retina nerve fiber thickness analysis for glaucoma diagnosis. However, the visual field defect was found to be significantly higher in the study group with respect to pattern standard deviation and mean deviation in visual field examination. Mean intraocular pressure was lower in the control group than in the study group, but glaucoma was not interpreted favorably because the mean intraocular pressures were within normal values in both groups. The choroidal thickness in the macular images with optical coherence tomography was found to be thinner in the study group than in the control group. The Schirmer and tear break time tests for dry eye diagnosis were found to be significantly lower, the meibomian gland loss percentage in meibography and the OSDI score were significantly higher in the study group than in the control group. The rate of floppy eyelid syndrome according to the cover laxity measurements was found to be higher in the OSAS group compared with control group.

Conclusions: Although pathophysiology can not be exactly explained in patients with OSAS diagnosis, hypoxia and resulting cascades can lead to dry eyes, loose eyelid syndrome, choroidal thinning. Early diagnosis and treatment of these diseases, which affect the quality of life and visual prognosis in the elderly, are important. There is a need for longitudinal studies to understand the pathophysiology of these diseases that are increasingly common in OSAS and to develop treatment-oriented therapies.

Keywords: Dry eye, Floppy eyelid syndrome, Obstructive sleep apnea syndrome.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında tekrarlayan tam veya kısmi üst solunum yolu tıkanması atakları ve bu nedenle sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. OUAS her iki cinsten; tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir ⁽¹⁾.

Uyku apne sendromunun tanısı için altın standart polisomnografi (PSG)'dir. PSG uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelendiği tüm gece boyu devam eden, uyku laboratuvarlarında yapılan tetkiktir. OUAS'ın tipik bulguları, uykuda tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmasına bağlı horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. Hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, kalp yetmezliği, inme ve diyabetli hastalarda OUAS prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle bu hasta gruplarının, OUAS semptom ve bulguları yönüyle taranmaları gerekir ^(1,2).

OUAS'ın bazı göz hastalıkları ile birlikteliği sıktır ⁽⁴⁾. Glokom, gevşek göz kapağı sendromu ve kuru göz bunlara örnektir ^(11,14,15). Glokom, gözü etkileyen çeşitli hastalıkların yarattığı retina gangliyon hücre ölümüne bağlı olarak gelişen optik sinir hasarı ve tipik görme alanı kayıpları ile karakterize ilerleyici bir optik nöropatidir ^(7,9). Glokoma bağlı hasarın saptanmasında ve takibinde klinik oftalmoskopik muayene, görme alanı ve optik disk retina sinir lif tabakası analizi (RNFL) kullanılmaktadır ^(8,10,16).

Gevşek göz kapağı sendromunda üst kapakta tarsal plak çok yumuşak ve esnektir, göz kapağını yukarı çekmekle kolayca dışa döner ⁽¹²⁾. Hastalar gözde batma, yanma, kızarıklık ve çapaklanma gibi özgün olmayan yakınmalarla başvurur. Muayenede sıklıkla kapakta gevşeklik, papiller konjonktivit, punktat epitelyal keratopati ve konjonktival hiperemi saptanır ⁽⁶⁾.

Kuru göz, gözde rahatsızlık hissi, bulanık görme ve gözyaşı yetersizliği veya dengesizliği ile sonuçlanan gözyaşı ve göz yüzeyi hastalığıdır ⁽¹³⁾. Gözyaşı film tabakası göz yüzeyinin beslenmesinde, nemlendirilmesinde ve kornea dokusunun saydamlığının devamında hayati öneme sahiptir. Detaylı göz muayenesi, gözyaşı

kalitesini ve miktarını değerlendiren testler sonrası kuru göz hastalığının nedenine yönelik tedavi uygulanır ⁽¹¹⁾.

Bu çalışmanın amacı, OUAS'lı hastalarda oküler bulgu ve parametreleri tespit ederek, oftalmolojik hastalıkların bu sendrom ile birlikteliğini veya muhtemel ilişkilerini ortaya koymaktır. Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarı tarafından uyku apnesi ön tanısı ile polisomnografi yapılmış olan kişiler değerlendirildi. Kriterlere göre seçilen bu hastalara oftalmolojik muayene, kapak laksitesi ve santral kornea kalınlığı ölçümleri, kornea topografisi, görme alanı değerlendirmesi, optik koherens tomografi (retina sinir lifi analizi, koroid kalınlığı), Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı değerlendirmesi, meibografi, oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) skorlaması yapılarak oftalmolojik hastalıklar ile ilişkilerini göstermek amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları episodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile seyreden bir sendromdur. İnsidansı % 1-5'tir. OUAS genellikle orta yaş erkeklerde (40-60 yaş) görülür. Prevalansı % 4-8'dir. Ülkemizde prevalansın % 1-2 olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁷⁾.

2.1.1. Fizyopatoloji ve Etyoloji

2.1.1.1. ÜSY Obstrüksiyonuna Katkıda Bulunan Faktörler

1. Genel Faktörler: Erkek cinsiyet ve yaş aralığı 40-65 aralığında olanlar risk grubundadır. Özellikle santral obezite ve farengeal duvar çevresinde aşırı yağ birikimi ÜSY açıklığı ve kompliyansını etkileyerek OUAS'a eğilimi arttırmaktadır. Orta yaş grubunda vücut kitle indeksi (VKİ)>29 kg/m² olanlarda OUAS riski obez olmayanlara göre 8-12 kat artmıştır (18,19). Uyku sırasında dilatör kas tonusunun azalması ile ÜSY'de oluşan daralma klinikte horlama olarak karşımıza çıkar. Eğer daralma tüm segmenti kaplar ve tam bir obstrüksiyona neden olursa apne gelişir. İlaçlar ve genetik faktörler de OUAS için risk oluştururlar.

2. Anatomik Faktörler: ÜSY kalibresindeki azalma, inspirasyon sırasındaki artmış negatif basınca bağlı olarak hava yolu rezistansındaki artışa bağlıdır. Boyun çapı, baş ve boyun pozisyonu da risk faktörlerindendir. OUAS'lı hastalarda nazal rezistans artmıştır. Bu artış ağız solunumunun tercih edilmesine neden olarak nazal pulmoner refleksi tetikler; periferik pulmoner rezistans artar ve alveolar hipoventilasyon meydana gelir.

3- Mekanik Faktörler: ÜSY rezistansı, hava yolu çapı ve şekli, supin pozisyonu, ÜSY kompliyansı, intraluminal ve ekstraluminal basınç, torasik kaudal traksiyon, mukozal etkiler ve vasküler faktörler OUAS etyolojisindeki mekanik faktörlerdendir.

4- Nöromusküler Faktörler: Uykunun REM döneminde ÜSY kaslarının tonik aktivitesi azalır ve bu durum OUAS'lı hastalarda daha belirgindir. ÜSY dilatör kas

aktivitesi yetersizken inspirasyon başlarsa, lümende daralma oluşur ve kollaps eğilimi artar.

5- Santral Faktörler: Hipokapneik apneik eşik, periyodik solunum, arousal (uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler olarak tanımlanır) bu grupta değerlendirilir. ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Olayın ÜSY’de gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup, esas başlatıcı faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü önem kazanmaktadır ⁽¹⁹⁻²²⁾.

2.1.2. OUAS Semptomları

Major semptomlar:

- Horlama
- Tanıklı apne
- Gündüz aşırı uyku hali

Nöropsikiyatrik Semptomlar:

- Uyanınca baş ağrısı
- Yetersiz ve bölünmüş uyku
- İnsomnia
- Karar verme yeteneğinde azalma
- Bellek zayıflaması
- Kişilik değişiklikleri
- Çevreye uyum güçlüğü
- Depresyon, anksiyete, psikoz
- Uykuda anormal motor aktivite

Klinik Muayene Bulguları

- Obezite
- Yüksek Mallampati sınıflaması*
- Geniş boyun çevresi (erkek > 17 inch, kadın > 16 inch)
- Tonsiller hipertrofi
- Retrognati

* Maksimal ağız açıklığı ve dil protrüzyonu ile birlikte orofaringeal strüktürün görünebilirliğine dayanır. Görünebilirliğin düşük seviyelerde olması yüksek skoru işaret eder.

2.1.3. OUAS Tanısı

Polisomnografi (PSG): OUAS tanısı için **altın standart** tanı yöntemidir ^(23,24). PSG, uyku sırasında birçok fizyolojik parametrenin eş zamanlı kaydedilmesi ve değerlendirilmesi işlemidir. PSG’de kaydedilen parametreler şunlardır:

- Elektroensefalografi (EEG)
- Elektrokülografi (EOG)
- Elektromyografi (EMG-submental)
- Oro-nazal hava akımı
- Torako-abdominal hareketler
- Oksijen satürasyonu
- Elektrokardiyografi (EKG)
- EMG-tibial
- Vücut pozisyonu
- Trakeal mikrofön

PSG’de solunum parametrelerinin uyku ile korelasyonu değerlendirilir. PSG’de bazı terimlerin bilinmesi önemlidir.

Apne: 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının durmasına **apne** denir. Apneler obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üç gruba ayrılır.

- Obstrüktif Apne: Uyku sırasında solunum çabasının sürmesine karşın ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.
- Santral Apne: Uyku sırasında hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasıdır.
- Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin, solunum çabasının başlamasına rağmen sürmesidir.

Hipopne: Oksijen satürasyonunda 10 saniye veya daha fazla süre ile % 3’lük düşme ya da arousal gelişimi ile birlikte hava akımında en az % 50 azalma olmasıdır.

Arousal: Apne ve hipopneyi sonlandıran; uyku sırasında daha yüzeysel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

Solunumsal Arousal İndeksi: Uyku sırasında saatteki arousal sayısıdır.

Apne İndeksi (AI): Uyku sırasında saatteki apne sayısıdır.

Apne/Hipopne İndeksi (AHI): Saatteki apne ve hipopne sayısının toplamına denir. Buna solunum sıkıntısı indeksi (SSI) de denir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Polisomnografi Bulguları

- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu episodları,
- Yüzeysel uykuda artma, derin uyku ve REM periyodunda azalma,
- Sık tekrarlayan apneler (% 80 obstrüktif) ve hipopneler,
- REM uykusunda apnelerin sıklığı, süresi, oksijen desatürasyonunun derecesi ve süresinde artma,
- Apne sırasında paradoksal göğüs ve karın hareketleri,
- Apne sırasında bradikardi, postapneik dönemde taşikardi ve aritmiler ⁽²⁴⁻²⁶⁾,
- Sık tekrarlayan apne episodları ile kesilen gürültülü horlama.

OUAS; horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali ile birlikte **AHI (Apne/hipopne indeksi)>5** olduğu klinik durumdur. Polisomnografi sonucuna göre saptanan AHI değeri ile hastalık derecesi belirlenir. OUAS'ın polisomnografik sınıflaması tablo 1'de verildi.

Tablo 1. OUAS'ın Polisomnografik Sınıflaması

AHI < 5	Normal
AHI 5-15	Hafif
AHI 16-30	Orta
AHI > 30	Ağır

2.1.4. OUAS'ın Sonuçları

OUAS, tedavi edilmezse ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Basit esansiyel hipertansiyon gelişiminden ölüme kadar giden geniş bir yelpaze içerir:

➤ Kardiyovasküler → Aritmi, hipertansiyon, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, ani ölüm

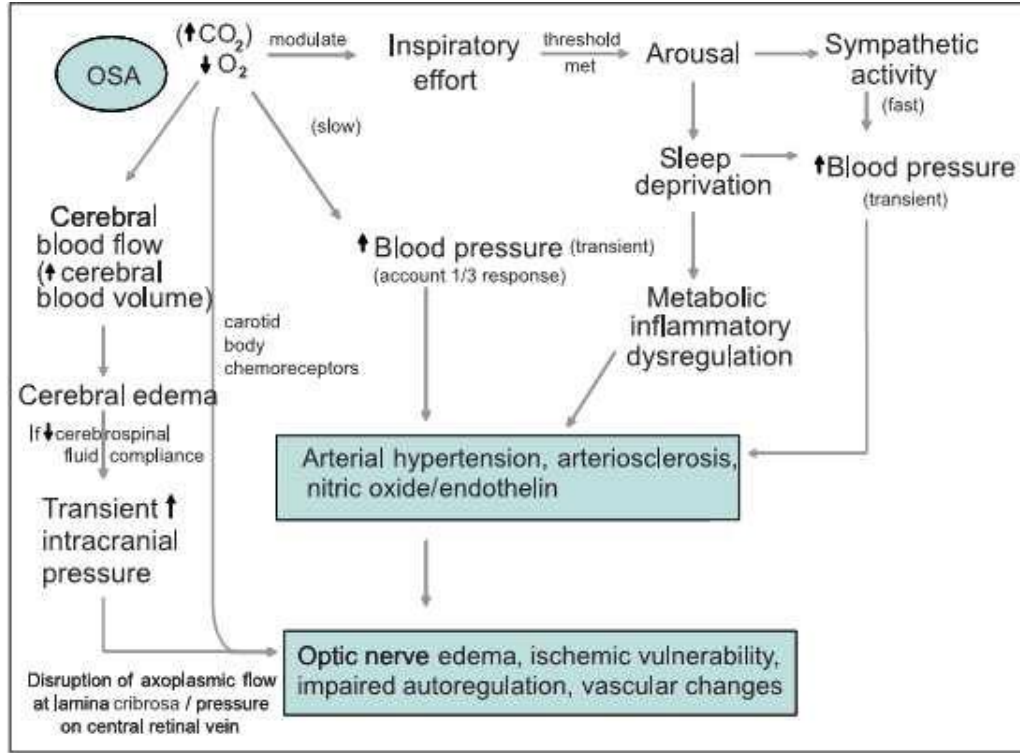
➤ Pulmoner → Bronşial hiperreaktivite

- Nörolojik → Serebrovasküler hastalık, huzursuz ve yetersiz uyku
- Psikiyatrik → Depresyon, anksiyete, dikkat dağınıklığı
- Endokrin → Obezite, libido azalması
- Hematolojik → Sekonder polistemi
- Nefrolojik → Nokturi
- Gastrointestinal → Reflü
- Sosyoekonomik → Trafik ve iş kazaları, iş kayıpları, ekonomik kayıplar

OUAS'ta yıllık mortalite % 2-3 arasındadır. Mortalitenin nedenleri; serebrovasküler, kardiyovasküler patolojiler ve trafik kazalarıdır ^(27,28).

Tedavi için, en uygun basıncın terapötik bir polisomnogram esnasında saptandığı sürekli nazal pozitif hava yolu basıncı (CPAP) gerekir. Konservatif seçenekler olarak, hastalığın hafif formunun bulunduğu hastalarda kilo verme ve uyku pozisyonu kısıtlamaları yer almaktadır. Cerrahi yöntemler CPAP tedavisinin başarısız olduğu hastalarda uygulanmaktadır ⁽³⁴⁾.

OUAS'ın vasküler etkileri dikkate alındığında, mevcut fizyopatolojik bulgular ile OUAS'ın vasküler etkileri arasında bir bağlantı kurulamamış olsa da gözde vasküler problemlere neden olması şaşırtıcı değildir.



Şekil 1. OUAS'ın oküler bulgularının patogenezi

1. Primer açık-açılı glokom (PAAG)
2. Normal tansiyonlu glokom (NTG)
3. Kuru Göz
4. Gevşek göz kapağı sendromu (ve ilişkili korneal değişiklikler; yüzeyel punktat keratopati, rekürren epitel erozyonu, korneal ülserasyon, skatrizasyon, perforasyon, keratokonus)
5. Non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION)
6. Papilla ödemi ve kafa içi basınç artması
7. CPAP tedavisi ile ilişkili göz komplikasyonları.

Şekil 2. OUAS ile ilişkili göz hastalıkları

2.2. Glokom

Glokom optik sinir başında çukurlaşmaya, retina gangliyon hücreleri ve sinir liflerinde harabiyete, görme alanı kaybına yol açan ilerleyici optik nöropatidir ^(35,36). Glokom önemli körlük sebeplerinden biridir ⁽³⁷⁾. Tüm dünyada 70 milyondan fazla glokom hastası olduğu saptanmıştır. Bunların yaklaşık % 53'ü primer açık açılı glokom (PAAG), % 36'sı primer açılı kapanması glokomu ve % 11'i sekonder glokomlardır ⁽³⁸⁾.

40 yaş ve üzeri beyazlarda prevalans % 1,1 ile % 2,1 arasında rapor edilmiştir. Siyah ırkta prevalans 4 kat daha yüksek bulunmuştur ⁽³⁹⁻⁴¹⁾. İnsidans yaşla birlikte anlamlı düzeyde artmaktadır ⁽⁴²⁾.

2.2.1. Etyopatogenez

Glokomatöz optik nöropati erken glokomatöz çanaklaşma ve glial hücrelerin kaybıyla oluşur. İlerlemiş glokomda doku harabiyeti artar, kribriform tabakanın arkasına yayılır ve lamina arkaya doğru çöker. Göz içi basınç (GİB) yüksekliği glokomatöz optik nöropati gelişiminde major risk faktörlerinden birisidir. Ancak yapılan çalışmalarda glokomatöz optik sinir harabiyeti görülen olguların % 20'sinde hiçbir zaman GİB'in yüksek olmadığı saptanmıştır. GİB yüksekliği dışındaki faktörler de glokomatöz hasara katkıda bulunmaktadır. Bu konuda çeşitli teoriler mevcuttur ⁽⁴³⁾.

Mekanik Teori: Bu teoriye göre GİB yüksekliği skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrozanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Lamina kribrozada delikler üst ve alt kutuplarda daha geniştir. Buradan geniş çaplı sinir lifleri geçer. Bu bölgede kollajen doku desteğinin daha az olması lamina kribrozanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına sebep olur. Bu distorsiyon lateral genikulat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye neden olur ⁽⁴³⁾.

İskemik teori: Glokomatöz hasarın, GİB düşürülmesine rağmen akson kaybının devam etmesi iskeminin sonucu olduğu düşünülmüştür. GİB yükselmesiyle, santral retinal arter ve arka siliyer arter direncinde artma, glokom hastalarında kan basıncındaki gece düşmelerinin daha fazla olması gibi veriler bu teoriyi desteklemektedir ⁽⁴³⁾. Oküler kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru, damar direnci ile ters orantılıdır. Retinal dokulardaki kan akımı santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik aktivasyondan bağımsızdır. Bu işlem "otoregülasyon" denilen lokal ve metabolik faktörler ile idare edilir ⁽⁴⁴⁾. Sistemik hipotansiyon oküler kan akımını azaltan önemli bir diğer faktördür. Ortalama arteriyel basıncın çok düşmesi, nokturnal diyastolik kan basıncındaki çok ciddi düşüşler perfüzyon basıncını olumsuz yönde etkileyerek oküler kan akımını bozar ve glokoma bağlı optik nöropatiye yol açar ⁽⁴⁵⁾.

Apoptoz teorisi: Apoptozis hücrenin genetik programlama sonucu intiharıdır. Hücre içinde oluşan endonükleazların kendi DNA'sını yok etmesi sonucu hücre ölür ve komşu hücreler tarafından fagosit edilir. Embriyoda retina gangliyon hücreleri aksonlardan iki kat daha fazladır. Fetusta apoptozis sonucu sayı yarıya iner. Apoptozis nekrozdan farklı olarak inflamatuvar reaksiyonla beraber olmayan ve genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür ^(43,48). Apoptozis normal ortamda planlanmış hücre ölümü iken glokomda erken aktive edilmiş olur ^(46,47).

2.2.2. Göz İçi Basıncı Üzerine Etkili Faktörler

Yaş: GİB yaşla birlikte artmaktadır. Çocukların erişkinlere göre daha düşük GİB'e sahip oldukları gösterilmiştir ^(49,50). 20-40 yaş arası popülasyonda GİB dağılımı çan eğrisi şeklindedir. Bu nedenle ilerleyen yaşlarda dalga daha yüksek değerlere doğru kayar. GİB ve yaş arasında pozitif korelasyon varsa bu durum aköz dışı akımıyla ilgili olduğu düşünülmektedir; çünkü artan yaşla aköz yapımı azalmaktadır ⁽⁵¹⁾.

Cinsiyet: Cinsiyetler arasında göz içi basıncı yönünden fark olmasa da, kadınlarda normotansif glokoma (NTG) daha sık rastlanmaktadır. Vazospastik sendromun kadınlarda daha sık olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. PAAG'si olan ve yüksek GİB'i olan kadınların belli bir basınç düzeyinde, glokomatöz hasar geliştirme riski, erkeklere nazaran daha yüksektir ⁽⁵²⁾.

İrk: Çalışmalarda GİB yüksekliğinin ırklara göre dağılımı hakkında farklı sonuçlar mevcuttur. PAAG'nin siyah ırkta daha yüksek insidanda olduğu görülmüştür ⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

Genetik: Glokom hastalarının ailelerinde de glokom hikayesi vardır. Epidemiyolojik çalışmalar ailesinde glokom bulunanlarda bu riskin 2 ile 5 kat fazla olduğunu göstermektedir ^(57,58). Glokomlu hastalarda yapılan çalışmalarda 1.kromozomun kısa kolunda bulunan bir gende (TIGR) mutasyon olduğu tespit edilmiştir ⁽⁶⁰⁾. Bu gen trabeküler dokulardaki dışı akım fizyolojisini potansiyel olarak etkileyen bir gen ve protein olarak belirlenmiştir ^(57,61,62).

Refraksiyon: GİB ile globun aksiyel uzunluğu ve miyopinin düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca miyoplarda kronik açık açılı glokom insidansının artmış olduğu da saptanmıştır ⁽⁶³⁾.

Diyabet: PAAG diyabetiklerde normal popülasyondan 3 kat daha fazladır ⁽⁶⁴⁾. Küçük damar tutulumu optik diski basınç ile ilgili hasara daha duyarlı kılmaktadır ⁽⁶⁵⁾. Diyabette gangliyon hücreleri ve iç nükleer tabaka hücrelerinin apoptozisi erken dönemlerde dahi hızlanmıştır ⁽⁶⁶⁾. Klinik olarak başlangıç nonproliferatif retinopatisi olan ve belirlenebilen vasküler anormalliği olmayan hastalarda retina sinir lifi defektleri gözlenmiştir ⁽⁶⁷⁾.

Sistemik hipertansiyon ve kardiyovasküler-hematolojik bozukluklar: 60 yaş altındaki hipertansiyonlu hastalar glokomdan korunurken ileri yaşlarda ters etki gösterir ve hasarı hızlandırır. Başlangıçta hipertansiyon perfüzyon artışı yaparken belli bir süre

sonra mikrovasküler harabiyet sonucu optik sinirdeki perfüzyonun bozulmasına neden olur ⁽⁶⁹⁾. Diyastolik perfüzyon basıncı 50 mmHg altına düşmediği sürece PAAG ve hipertansiyon arasında pozitif ilişki gösterilememiştir ⁽⁷⁰⁾. PAAG’de olguların % 11,6’sında kan basıncı düşüktür. Hiperkoagülabilité, artmış trombosit agregasyonu, hiperkolesterolemi gibi hematolojik ve kardiyovasküler bozukluklar da optik disk perfüzyonunu etkileyerek sinir harabiyetini arttıırırlar ⁽⁷¹⁾.

Genel anestezi: Trikloroetilen ve ketamin dışındaki genel anestezik ajanlar GİB’i azaltmaktadır. Konjenital glokom şüphesiyle anestezi altında muayene edilen çocuklarda anestezik ilaçlara bağlı GİB azalması tanıda güçlüğe neden olabilmektedir. Hidroksibüturat gibi hipnotikler GİB’i azaltır ^(72,73).

Hormonal Faktörler: Glukokortikoidler adrenokortikotrop hormon ve büyüme hormonuna bağlı olarak GİB artarken progesteron, östrojen, koryonik gonadotropin hormonlarına bağlı olarak azalır. Hipotiroidi GİB’i arttırırken hipertroidi azaltır. Akromegali olgularında da GİB yüksek olarak saptanırken bu değişimin santral korneal kalınlığının artışına bağlı olduğu düşünölmektedir ^(74,75).

Migren ve Vazospazm: Kan damarlarında periyodik vazokonstrüksiyon ile oluşan iskeminin glokoma bağlı hasarı başlattığı kabul edilir ⁽⁷⁶⁾. Migrende oküler kan akımında geçici değişiklik ve periferik vazospazm olması glokom hasarını arttırabilir ⁽⁷⁷⁾.

Vücut-kitle indeksi: Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi artışının GİB artışı ile ilişkisi saptanmıştır ve yüksek bir obezite prevalansı bildirilmiştir ⁽⁵⁹⁾. Obezite, hipertansiyon ve diyabet ile ilişkili olmakla birlikte büyük vücut bedeni ve GİB arasındaki ilişkinin bu iki değişkenden bağımsız olduğu saptanmıştır. Japon, Kore ve bazı beyaz ağırlıklı popülasyonlarda da obezite ve GİB artışı arasında bir ilişki bulunmuştur ^(60,78-80,81).

2.2.3. Glokom Tanısı

2.2.3.1. Tonometreler

GİB’i ölçen aletlere **tonometre** denir. En basit uygulama yöntemi dijital ölçümdür. Bu yöntemde, hasta aşağı doğru bakarken iki elin işaret parmakları ile üst göz kapağı üzerinden göz küresine bası yapılarak karşılaşılan dirence göre GİB tahmin

edilir ^(82,83). Klinik uygulamada GİB ölçümü, göz küresini çökerten veya düzleştiren kuvvetlerin oluşturduğu gücün saptanması ile değerlendirilir ^(85,86). Globun içindeki basınç ile deformasyon oluşturan gücün korelasyonundan hesaplanır ⁽⁸⁴⁾. Tonometri korneada oluşturulan deformasyona göre iki tiptir ⁽⁸⁷⁾:

- 1- İndentasyon (Çökertme) tonometrisi
- 2- Aplanasyon (Düzleştirme) tonometrisi

2.2.3.2. Optik Sinir Başı Değerlendirmesi

Optik disk başının (OSB) değerlendirilmesi erken glokom tanısı için en değerli yöntemlerden biridir. Optik disk başındaki değişiklikler görme alanı değişiklikleri başlamadan daha önce ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki; retinal gangliyon hücreleri ve aksonlarındaki hasar % 40'a ulaştıktan sonra glokomatöz görme alanı defektleri ortaya çıkmaktadır ⁽⁸⁸⁾.

Optik sinir değerlendirilmesi basit olarak + 78 veya + 90 dioptrilik nonkontakt lenslerle, direkt-indirekt oftalmoskop ile muayene edilebilir.

Optik disk alanının kişiler arasındaki değişkenliği optik disk büyüklüğünün glokom hassasiyeti veya yatkınlığı ile ilişkili olabileceğini akla getirmiş ve sonuçta büyük optik diskli gözlerin küçük optik diskli gözlere göre glokoma bağlı sinir lifi kaybına daha yatkın olduğu düşünülmüştür. Bunun yanında küçük optik diskli gözlerde sinir liflerinin dar alanda sıkışık yerleşim göstermesinden dolayı basınca daha hassas olabileceği, sinir lifi sayısının büyük optik diskli gözlere göre daha az olmasından dolayı da hasara daha duyarlı olabileceği düşünülmüştür ⁽⁸⁸⁾.

Retina sinir lifleri ve optik sinir liflerinin intrapapiller eşdeğeri olan 'nöroretinal rim' oftalmoskopik OSB muayenesinin asıl hedeflerinden biridir. Nöroretinal rim boyutu da optik disk ve çukurluk gibi bireyler arası farklılık gösterir. Optik disk ne kadar büyükse nöroretinal rim alanı da o kadar büyüktür. Rim ve disk arasındaki bu karşılıklı ilişki optik disk (OD) boyutu, optik sinir lifi sayısı ve lamina kribroza porlarının sayısı ve toplam alanı ile uyum göstermektedir ⁽⁸⁸⁾.

Optik diskin dikey oval şekli ve optik çukurun yatay oval şekli nedeniyle nöroretinal rim normal gözlerde tipik bir şekle sahiptir. Rimin en geniş olduğu bölge inferior disk bölgesidir ve bunu sırayla superior, nazal ve temporal disk bölgesi izler ^(59,70). Bu durum "ISNT" kuralı olarak isimlendirilmiştir. Rimin bu tipik şekli oküler

hipertansiyonlu olgularda standart perimetrede görme alanı defektleri gelişmesinden önce erken glokomatöz OSB hasarının tanısında önem taşımaktadır ⁽⁸⁸⁾.

Glokomda nöroretinal rim diskin tüm kesimlerinde ve hastalığın evresine bağlı olarak bölgesel kayba uğrar. Erken hasarda rim kaybı öncelikli olarak inferotemporal ve superotemporal bölgede iken orta hasarda temporal bölge göreceli olarak daha fazla rim kaybının olduğu bölgedir. İleri evre glokomda ise rim kalıntıları esas olarak nazal kısımdadır. Bu sıralama erken glokomatöz görme alanı defektlerinin üst nazal kadranda oluşmaya başlaması ve absölu glokomda alt temporal bölgede adacık kalması şeklinde GA defektlerinin ilerlemesi ile ilişki gösterir. Ancak hastalığın evresiyle ilişkili bu bölgesel kayıp yanında hastalık süresinde tüm bölgelerde genel diffüz kayıp olduğu da akılda tutulmalıdır ⁽⁸⁸⁾.

Sağlıklı insanlarda normalde cup/disk oranı 0,25-0,30 iken toplumun % 10'unda 0,5 ve % 2'sinde 0,7 ya da daha fazladır. Bu oranın artması glokomatöz hasarın göstergesi olarak kabul edilmektedir ⁽⁸⁹⁾.

2.2.3.3. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) Ölçümü

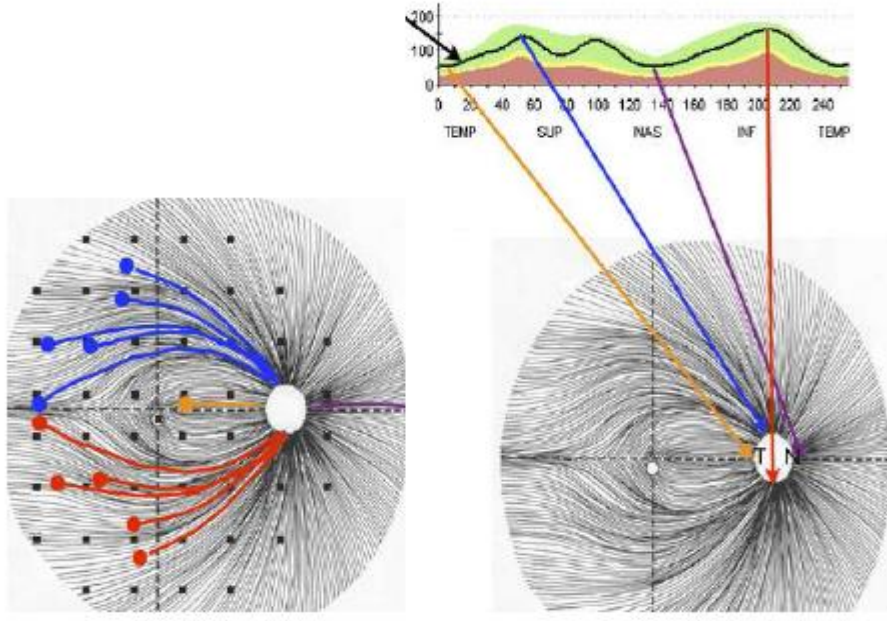
RSLT, astrosit ve müller hücreleri ile beraber retina gangliyon hücre aksonlarını içerir. RSLT oftalmoskopi, kırmızıdan yoksun fotoğraflama ve optik koherens tomografi (OKT) ve tarayıcı lazer polarimetre gibi daha komplike bazı görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilebilir ⁽⁸⁹⁾. Ortam opasitesi olan gözler ve retina pigment epiteli (RPE) pigmentasyonunun az olduğu gözlerde RSLT'nın oftalmoskopik görülebilirliğinde azalma olur. Optik ortam opasitesi olmayan ve fundus pigmentasyonu normal olan gözlerde kontakt lensler ile yapılan indirekt oftalmoskopide var olan lokalize kama şekilli defektler görülebilir. Özellikle kooperasyonu düşük olan hastalarda, daha küçük defektler fotoğraflama ile daha iyi görülebilecektir. Gençlerde ise internal limitan membranın yansıtıcılığı nedeniyle RSLT muayenesi daha zordur. Normal gözlerde RSLT'nın görülebilirliği bölgesel olarak düzensiz bir dağılım gösterir. Sinir lifi demetlerinin görülebilirliği inferotemporal ve superotemporalde en fazladır ⁽⁸⁹⁾.

OKT ile yapılacak RSLT kalınlığı ölçümleri erken glokomatöz hasarın tespitinde ve progresyon takibinde büyük önem taşımaktadır. Glokom takibinde kullanılan optik sinir başı incelemelerinin ister fundus muayenesinde isterse de stereoskopik fundus fotoğraflarıyla, muayene edenin beceri ve bilgisine dayanmaktadır

ve subjektiftir. Optik sinir başı küçük anatomik değişikliklerinin ayırıcı tanısı bazen güç olabilir. Görme alanı testleri ise iyi bir hasta kooperasyonu gerektirmekte ayrıca kimi zaman görme alanı defektleri glokomdan bağımsız diğer patolojik durumlarda da gelişebilmektedir. Bunun yanı sıra görme alanı ve cup/disk oranındaki değişiklikler RSLT'deki değişikliklerden çok sonra karşımıza çıkmaktadır ⁽⁸⁹⁾. İlerlemiş glokom vakalarında görme alanı (GA) defektleri ve cup/disk oranı ile RSLT incelenmesi birbiriyle korele olsa da glokomun erken safhalarında RSLT değişiklikler GA bozuklukları ve cup/disk değişikliklerinden önce gelişmektedir ⁽⁸⁸⁾.

OKT cihazı ile retinanın herhangi bir bölgesindeki toplam retina veya sadece sinir lifi tabakasının kalınlığını hassas bir şekilde ölçmek olasıdır. Cihaz, istenilen retina bölgelerinde istenen sayıda A-taramalar yapmaktadır. Bunu takiben uygun bellek sayesinde bu A-taramalar birleştirilerek farklı boyutlarda çizgisel ve geometrik şekiller biçiminde B-taramalar elde edilmektedir. Daha sonra elde edilen bu şekiller üzerinde özel algoritmalar kullanılarak toplam retina ve RSLT kalınlıkları otomatik olarak hesaplanabilmektedir. Ölçülen kalınlık değerleri cihazın veri tabanında bulunan normal değerler ile karşılaştırılır ⁽⁸⁸⁾.

OKT ile alınan RSLT görüntüleri kesit şeklinde görüntülenebildiği gibi değişik kadrantlardaki (inferior, süperior, nazal, temporal) RSLT kalınlığına ya da ortalama kalınlık değerleri de elde edilebilir. Siyah çizgi optik disk çevresindeki RSLT kalınlığının göstergesidir. Normal populasyonda % 95 yeşil, % 5 sarı ve % 1 kırmızı bölgede olabilir. RSLT kalınlığını temsil eden çizginin süperior ve inferior bölgede olmak üzere iki piki bulunur. Bu alanlar arkuat bölgelere denk gelmektedir (Şekil 3. Kırmızı ve mavi). Optik diskin temporalı papillomaküler demetin geçtiği bölgedir (Şekilde turuncu renkte). Nazal bölge ise periferik retinayı temsil eder ve normal RSLT'nın en ince bölgesidir (mor).



Şekil 3. Retina sinir lifi analizi

2.2.3.4. Görme Alanı

Glokomatöz görme alanı kayıpları hasta için hastalığın en önemli semptomudur. Glokomatöz görme alanı kaybı retina gangliyon hücreleri ile lamina kribroza arasındaki bölümlerin hasarına bağlı olarak gelişir. Genellikle sinir lifi demet defekti şeklindedir. Normal ve anormal görme alanı çok iyi tanımlanmıştır. Kişisel farklılıklar oldukça azdır ve yaşın etkisi iyi bilinmektedir. Yaş arttıkça duyarlılıkta lineer bir azalma (0,5 veya 1 dB/dekad) görülmektedir. Ayrıca yaş arttıkça uzun süreli fluktuasyonlar da artmaktadır. Genç bir hastada normal santral görme alanında ortalama sensitivite değerlerinin standart sapması 1-2 dB iken, 60 yaş ve üzerinde santralde bu değer iki katına, 30 derecelik alan dışında 10 dB'e çıkmaktadır ⁽⁸⁸⁾. Santral görme alanı hassasiyeti normalde 29-37 dB arasında değişir. Santralde 5 dB, periferde 10 dB e kadar sensitivite azalması normal kabul edilir ⁽⁸⁹⁾.

Glokom hastalarında görme alanı testinin kullanım amaçları;

1- Amaç glokoma bağlı hasarı göstermek ve sensitivite kaybını erken dönemde belirlemektir. Özellikle GİB yüksek olgularda glokom ve oküler hipertansiyon ayırımında gerekli testlerden biridir. Ayrıca normal tansiyonlu glokomlarda glokomatöz hasarın dokümantasyonunda önemlidir. Karakteristik alan kayıplarının varlığı

görülebılır. Optik disk hasarı ve retinal sinir lifi kayıpları varlığında bile en geçerli tanı bulgusudur. Optik disk topografik bulguları normal kişilerde kişisel farklılıklar gösterebilir, büyük veya küçük optik disk varlığında glokomatöz değışikliğı ayırt etmek zor olabilir. Bu durumlarda görme alanı defekt varlığı tanı koydurucu en önemli tanı kriteri olacaktır ⁽⁹⁴⁾. Ayrıca optik disk topografik imaj analizleri pahalı ekipman gerektirmektedir.

2- Diğer amaç ayırıcı tanı için sensitivite kaybının karakteristik paternini belirlemektir. Glokom için tipik görme alanı defektleri oluşsa bile hiçbir defekt glokom için % 100 spesifik değildir.

3- Glokom takibinde kullanılır. Progresyon, stabilite veya düzelme gibi görme alanı kayıpları için hastayı izlemede yardımcıdır. Glokomun seyri sırasında hem erken hem geç dönemde sensitivite azalması ve alan kayıpları oluşmaktadır. Glokomatöz görme alanı kayıpları tipik olarak santralde, nazalde daha ağırlıklı olarak görme alanının üst yarısında başlar ⁽⁹⁵⁾. Erken dönemdeki kayıplar lokalizedir, yani görme tepesinin biçiminde değışiklere yol açar. Çoğunlukla arkuat alanda yer alır ve defekt alanı belirginleştikçe çoğunlukla temporal horizontal alana doğru ilerler. Görme alanını incelerken bizi sonuca götüren küçük, fakat önemli ayrıntılar vardır. Bu ayrıntıların, sistematik yapılan bir değerlendirmede gözden kaçırılması zordur.

Görme alanı terminolojisi:

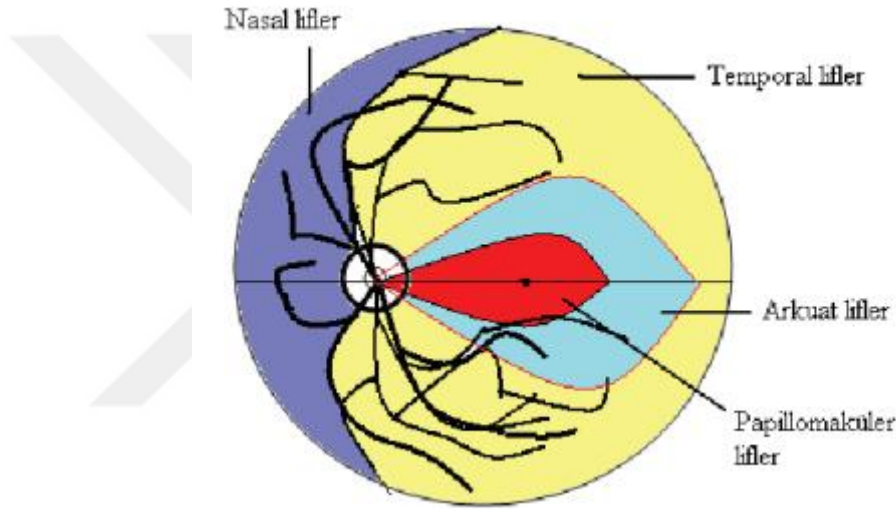
Ortalama sapma (MD): Her test noktasının yaşa göre düzeltilmiş normal değerlerden farkının ortalamasıdır. Normalde 0-2 dB arasında değışmektedir. Bu değer diffüz kayıplar için hassas bir parametredir ⁽⁹⁵⁾.

Patern standart sapma (PSD): GA'nın üniformitesinin bir ölçütüdür. Yüksek bir PSD değeri hastanın cevaplarındaki değışkenliğe veya lokalize GA defektlerine bağı olabilir. Generalize depresyon yapan nedenlerin ortadan kaldırılmasından sonra hastanın GA'nın yaşa göre düzeltilmiş değerlerden ne kadar sapma gösterdiğini belirtir ⁽⁹⁵⁾.

Düzeltilmiş patern standart deviasyon (CPSD): PSD'nun standart deviasyonunun kısa süreli fluktuasyonundan etkilenen kısmının çıkarılmasıyla elde edilen GA tepesinin ölçümüdür ⁽⁹⁵⁾.

Glokomatöz Görme Alanı Defektleri: Görme alanı defekti optik sinirin anatomik hasarının fonksiyonel karşılığıdır ve bu glokomun belirleyici bulgusudur. Glokomda yapısal ve fonksiyonel hasar retinal gangliyon hücrelerindeki patolojik değişiklikler ve gangliyon hücresi ölümünün sonucudur.

Retinal sinir liflerinin veya retinal gangliyon hücre aksonlarının retina yüzeyindeki dağılımı ve optik diske uzanım şekli görme alanı defekti şeklini belirlemektedir. Retinal gangliyon hücre sinir lifleri veya aksonları optik sinir başına 3 belirgin grup şeklinde girer (Şekil 4).



Şekil 4. Retina sinir lifi dağılımı

Birinci grup papillomaküler liflerdir. Retina gangliyon hücre liflerinin % 60-70'i “papillomaküler bundle” da yer alır ve mum alevi şeklinde olup optik sinirin temporalinden giriş yapar ve santral görme alanını oluşturur.

İkinci grup, periferel nazal retinadaki gangliyon hücre lifleridir. Radial olarak seyreder ve optik diskin nazalinde yer alır ve temporal görme alanını oluşturur.

Üçüncü grup sinir lifleri, optik diskin alt ve üst bölgelerinde yer alan papillomaküler lif demetlerinin üst ve altında arkuat patern oluşturan liflerdir. Temporal retinada maküladan optik diske uzanan alt ve üst liflerin birbirinden ayrılmasına yol açan horizontal raphe vardır.

Arkuat sinir lifi demetleri optik sinir başının üst ve alt bölgesinden girerler ve glokomda hasara en duyarlı liflerdir. Glokomatöz alan defektleri tipik olarak santralde,

nazalde ve daha çok üst yarıda oluşur ⁽⁹⁰⁾. Horizontal meridyeni aşmaz ve RSL demet defektinin ayna hayali olarak yani alt yarı RSL defekti görme alanında üst yarıda görülür. Genellikle fiksasyon noktasından uzaktır. Çoğunlukla lokalize defektlerdir.

Defekt alanı genişledikçe temporal yarı alana uzanır. Glokom hastalarının çoğunluğunda alan kayıpları varlığında klinik olarak tanımlanabilir disk değişiklikleri de mevcuttur. Ayrıca görme alanı kaybı oluşmadan sinir lifi kaybı olduğu, daha fazla kayıp olmasına rağmen görme alanında kayıp olmayabileceğini bildirmişlerdir ⁽⁹¹⁾.

Retinanın santralinde 30 derecelik alanda gangliyon hücrelerinin % 20 kaybı retinada 5 dB duyarlılık kaybı, %40 hücre kaybı 10 dB duyarlılık kaybı oluşturduğu saptanmıştır ⁽⁹²⁾. Optik sinir başındaki cup/disk görünümü de alan kayıp tipleri hakkında bilgi verebilir. Yaygın veya fokal nöral rimde kayıplar olabilir. Özellikle üst ve alt poldeki kayıplar, görme alanında arkuat alan içinde defekt gelişimini gösterir. Nadiren de optik diskte solukluk gelişmeden alan kayıpları olabilir. Genel olarak optik diskte lokalize nöral rim değişiklikleri görme alanında lokalize, optik diskte genel solukluk, görme alanında genel depresyon şeklinde görülür ⁽⁹³⁾. Her bir optik sinir hastalığı horizontal meridyende görülen herhangi bir görme alanı defektine yol açabilir. Alan defeklerinin ayırıcı tanısında eşlik eden diğer klinik bulgular, GİB, optik sinir görünümü, ailede glokom öyküsü ve diğer risk faktörleri araştırılmalıdır.

2.2.3.5. Santral Kornea Kalınlığı

Glokomun tanı ve tedavisinde göz içi basıncının doğru ölçülmesi en önemli aşamayı oluşturmaktadır. Göz içi basıncı ölçümünde altın standart yöntem olarak kabul edilen aplanasyon tonometri ölçümleri santral kornea kalınlığından (SKK) etkilenmektedir. Goldmann tonometresi 520 µm'lık bir SKK ile en doğru ölçümü verir.

Santral kornea kalınlığı ölçümleri korneanın metabolik durum, hidrasyon gibi yapısal kompozisyonunu gösteren bir işarettir ve “pakimetre” denen aletlerle ölçülür. Santral kornea kalınlığı diüurnal bir varyasyona sahiptir. İnce kornealar yanlış düşük ve kalın kornealar yanlış yüksek GİB ölçümlerine neden olur.

Oküler Hipertansiyon Tedavi Çalışması oküler hipertansiyonlu kişilerde daha ince bir korneanın, glokom gelişmesi için güçlü prediktif bir faktör olduğunu bulmuştur ^(51,52).

2.3. Kuru Göz

Gözyaşının yapımının azalması veya buharlaşmasının artması sonucu oluşan, yabancı cisim hissinden ağrıya kadar geniş yelpazede semptomlarla birlikte göz yüzeyinin hasarına yol açan gözyaşı tabakasının düzensizliği olarak tanımlanır (97,100,101,111-117). Kuru gözle klinikte çok sık karşılaşılır. Prevalansın kadınlarda % 7, erkeklerde % 4 olduğu belirtilmektedir (96,98,111,113,118).

2.3.1. Patogenez

Lakrimal ve aksesuar bezler tarafından salgılanan aköz gözyaşının azalması patogeneizde tek neden olarak düşünülmekteyken yapılan araştırmalar konjonktivadaki müsin salgılayan goblet hücrelerindeki azalmanın da gözyaşı stabilitesini bozarak kuru göze sebep olabileceği gösterilmiştir. Oküler yüzey epitelinin gözyaşı filmi stabilitesindeki önemi vurgulanmıştır (100,105,106,119-122). Lakrimal bezde ve oküler yüzeyde birçok hormon, büyüme faktörü, retinoidler, sitokinler ve bu faktörler için reseptörler saptanmıştır. Ayrıca gözyaşının buharlaşmasını azaltan, gözyaşının en dış tabakasını oluşturan lipid tabakasının salgılanmasında meibomian bezlerin önemi büyüktür (123,124). Meibografi, ters çevrilmiş kapak kenarının transillüminasyon biyomikroskopisi kullanılarak infrared fotoğrafının çekilmesi işlemidir. Meibografi ile bez ağızlarının daraldığı, tıklandığı ve kanallardaki dilatasyon ile bez kayıpları gösterilebilir.

İnterpalpebral aralıkta kuru göz bulgularının daha ciddi olması minör travmanın patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir (96).

Diğer bir önemli faktör kronik inflamasyondur (97,110,117). İnflamasyonun primer mi yoksa kuru göze sekonder mi geliştiği kesin olarak bilinmemektedir. Kuru göz hastalarının lakrimal bezlerinin lenfositler tarafından infiltre olduğu, lakrimal bez dokusunda IL-2, INF- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar belirteçlerin arttığı gösterilmiştir (96,98,104,117,125). Kronik inflamasyonun lakrimal bezde kalıcı hasara neden olarak hastalığın şiddetini arttırdığı düşünülmektedir (126). Ayrıca kronik inflamasyonun, bulber konjonktivada müsin salgılamından sorumlu olan goblet hücrelerinin yoğunluğunda da azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (99,109,122).

Lakrimal ve meibomian bezlerin normal fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için androjen gereklidir (119,123,127). Menopozda östrojen ve androjen seviyelerinde düşme

izlenmektedir. Androjenlerin immün aktiviteyi azaltıcı etkileri mevcuttur. Menopozda antiinflamatuvar etkisi olan androjen düzeyinin düşmesinin, lakrimal bezi immün bazlı inflamasyonların gelişmesine daha duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir ^(96,98,119,128). Lakrimal sekretuar hücreler ve lakrimal lenfositlerdeki apoptozis mekanizmasının disfonksiyonunun patogeneizde rol oynayabileceği bildirilmiştir ⁽¹²⁹⁾. Apoptozis, inflamasyonun eşlik etmediği, programlanmış hücre ölümüdür. Kuru göz hastalarında lakrimal bezlerdeki T lenfositlerin apoptozisinin azaldığı ve dört lakrimal bezin sekretuar epitel hücrelerinin anormal apoptozise uğradığı gösterilmiştir ^(110,130,131).

2.3.2. Etiyoloji

Kuru göz etyolojide birçok faktör rol oynamaktadır. Kuru göz, gözyaşının miktarındaki azalmaya, gözyaşının oküler yüzey üzerinde dağılımındaki bozukluğa, kornea epitelindeki düzensizliğe ve gözyaşı lipidlerindeki anomalilere bağlı olarak gelişebilmektedir ⁽¹³²⁾. Gözyaşı hacminin azalması; gözyaşı sekresyonunun azalması veya gözyaşı buharlaşmasının meibomian bezi disfonksiyonu, az nemli ortam gibi nedenlerle artmasına bağlı olabilmektedir ^(97,123,133,134).

Lakrimal bez aplazisi, hipoplazisi gibi konjenital nedenler gözyaşı sekresyonunu azaltabilir. Ayrıca sjögren hastalığında olduğu gibi edinsel de olabilmektedir ⁽¹⁰⁸⁾. Gözyaşı dağılımının bozulması, lagofthalmus, kapak kenarı şekil bozuklukları ve proptozise bağlı olarak gelişebilmektedir. Korneanın gözyaşı ile yetersiz ıslanması; A vitamini eksikliği, oküler pemfigoid, Stevens Johnson sendromu gibi sistemik mukoza hastalıklarında görülen mün eksikliğine bağlı da gelişebilmektedir ^(106,120,127).

Kornea erozyonu, epitel distrofisi ve kornea skarı gibi korneal yüzey düzensizliğine sebep olan patolojiler ve gözyaşı lipid tabakası anomalileri de kuru göz gelişmesine sebep olabilmektedir ⁽¹²⁹⁾.

2.3.3. Klinik Bulgular

Kuru gözdeki semptomlar; yabancı cisim hissi, kızarıklık, batma, kuruluk hissi, göz kapaklarında ağırlık hissi, yoğun mukus salgınımı, akşama doğru semptomların şiddetinde artma, görme keskinliğinde bulanıklık ve fotofobidir ^(98,113,115,125,135). Azalmış gözyaşı hacmi ve akımı, interpalpebral boyanma, mat görünümlü kornea, pitozis, mukus şeritleri, filamanlar, glob inflamasyonu, blefarit, kornea ülseri, perforasyon gibi klinik

bulgular ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Bulguların şiddeti romatoid artrit, pemfigus vulgaris, akne rozasea gibi hastalıklarda artabilmektedir^(126,135).

2.3.4. Tanı

Kuru göz hastalığının tanısı hikaye, yakınmalar ve klinik bulgularla konmaktadır^(129,136).

Tanı için kullanılan testler:

a) Schirmer testi: Kuru göz düşünülen hastalarda gözyaşı akımını ve gözyaşı aköz üretimini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır^(133,137). Kapak manüplasyonu, biyomikroskopik muayene, anestetik veya boya damlatılması sonucu etkileyebileceğinden hastada ilk önce Schirmer testi yapılmalıdır. Schirmer 1 testinde 5x35 mm'lik filtre kağıdı alt kapağın 1/3 orta ve 1/3 dış bileşke yerine kıvrılarak alt fornikse yerleştirilmektedir. Korneaya dokunmasından kaçınılmalıdır. Beş dakika içinde kağıdın ıslanma miktarı mm cinsinden ölçülmektedir ancak bu ölçüm aynı kişide bile değişiklik gösterebilmekte ve filtre kağıdı da bir miktar refleks salgıya yol açmaktadır. Schirmer 2 testinde ise pamuk uçlu aplikatörle nazal mukoza uyarılarak maksimum refleks salgı ölçülmeye çalışılır^(129,138). Normal Schirmer 1 testi değerleri 5 dk'da 15 mm üzerindedir. Şiddetli kuru göz olgularında 5 mm ve altında sonuçlar elde edilmektedir. 5–10 mm arasındaki değerler hafif-orta kuru göz belirtisidir. 10–15 mm arasındaki değerler klinik bulgular ve diğer test sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir⁽¹³⁹⁾.

b) Gözyaşı filmi kırılma zamanı: Bu test gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmekte ve mukusun yeterli miktarda ve kalitede olup olmadığını göstermektedir^(134,137,140,141). Floresein solüsyon veya floresein emdirilmiş kağıtla gözyaşı boyandıktan sonra hastanın son göz kırpması ile ilk oluşan kuru nokta arasındaki süre gözyaşı kırılma zamanıdır. Bu işlem sırasında sonucu etkileyebileceği için topikal anestezi uygulanmamaktadır⁽¹⁴²⁾. Kırılma zamanının 10 sn ve altında ölçülmesi anormal olarak değerlendirilmektedir⁽¹²⁹⁾. Kuru göz tanısında bazı vital boyalar kullanılmaktadır. Bu testlerle oküler yüzey harabiyeti araştırılır. Günümüzde bu amaç için kullanılan boyalar rose bengal, floresein ve lissamin yeşilidir.

c) Floresein: Floresein oküler yüzey hasarını göstermede sıkça başvuru, büyük molekül ağırlıklı, hidrofilik, turuncu bir boyadır. Normalde sağlam epitelin sıkı

bağlantılarını geçememektedir, ileri derecede kuru göz hastalığında bu sıkı korneal epitel hasarlanmakta ve karakteristik olarak diffüz veya punktat boyanma ortaya çıkmaktadır ^(96,138). Floresein konjonktivayı boyamaz. Mavi ışıkla yeşil boyanma olarak gözlemlenmekte, en efektif sonuçların sarı bariyer filtresinin slit lambada standart mavi filtreyle kombine kullanılmasıyla ortaya çıktığı bildirilmektedir ^(129,143).

d) Lissamin Yeşili: Lissamin yeşili sentetik olarak üretilmiş asidik, organik bir boyadır, bir floresein türevidir. Oküler hasarın gösterilmesinde korneal ve konjonktival boyama amacıyla kullanılan bu boya iki aminofenol grup içermektedir ⁽¹⁴⁴⁾. Boyanma gözyaşı film tabakasının devamsız olduğu bölgeleri belirler. İlk zamanlarda vital boyaların dejenere ve ölü hücreler tarafından tutulduğu düşünülmekteyken son çalışmalar boyanın epitelyal hücre membranı hasarlanmış ya da müsin koruması olmayan epitel yüzey tarafından tutulduğunu ortaya koymuştur ^(97,111,143).

e) Meibografi: İn vivo olarak meibomian bezlerinin morfolojisini doğrudan görselleştirmek amacıyla geliştirilmiş özel bir görüntüleme yöntemidir. Ters çevrilmiş kapak kenarının transillüminasyon biyomikroskopisi kullanılarak infrared fotoğrafı çekilir. Kuru göz hastalarını değerlendirirken meibografi kullanmanın birçok avantajı vardır. Daha önce bahsedilen yöntemler meibomian bezi fonksiyonunun bazı parametrelerini ölçme yeteneğine sahipken, doğrudan meibomian bezi yapısını değerlendirmekten yoksundurlar. Meibomian bezlerin mimarisini doğrudan gözlemlemek için kullanılabilen yöntemler meibografi ve göz kapağı biyopsisidir.

f) İmpresyon sitolojisi: Kolay uygulanabilen, invaziv olmayan ve biyopsiye gereksinim göstermeksizin konjonktiva hücrelerinin incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir ^(145,146). Filtre kağıtlarının yapışma özelliği fazla olan mat yüzeyi kullanılarak palpebral ve bulbar konjonktivaya uygulanmaktadır. 3–5 sn hafif bası yapıldıktan sonra kaldırılmakta ve fiksasyon solüsyonlarına konmaktadır. Fikse edildikten sonra hematoksilen ve/veya PAS ile boyanıp lam lamel arasında ışık mikroskopunda incelenmektedir. Lokal anestezi kullanılması sonucu etkilememektedir ^(146,147). Bu yöntemle epitel hücrelerinin skuamöz metaplazi süreci ve goblet hücre yoğunluğundaki değişimler araştırılabilmektedir ^(148,149,150).

2.4. Gevşek Göz Kapağı Sendromu

Göz kapaklarının normal fonksiyonu, globun mekanik korunması yanında prekorneal gözyaşı filminin sürdürülmesi, gözyaşının drenaj sistemine pompalanması ve kornea üzerinde dağılımının sağlanmasıdır. Göz kapağı fonksiyonlarındaki herhangi bir bozulma ciddi oküler semptomların görülmesine ve oküler bozukluklara yol açar, bu da körlüğe kadar gidebilir.

Gevşek göz kapağı sendromunda (GKS) göz kapağı kolaylıkla içten dışarı doğru dönerek tarsal konjontivanın açıkta kalmasına neden olur, kolaylıkla evertelen gevşek göz kapaklarıyla ve papiller konjonktivit ile karakterizedir. Subjektif olarak kolay kapak eversiyonu değerlendirilmesi, manuel traksiyon ile üst göz kapağını pretarsal ciltten tutarak vertikal güç uygulanarak yapılmaktadır ^(151,152).

GKS sistemik durumlarla da ilişkili olabilir, bunlardan en çok görüleni obezitedir, ayrıca hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabet ve deri patolojileri de görülür. Artık OUAS'ın önemli bir sistemik durum olduğu ve GKS ile yakından ilişkili olduğu kabul edilmektedir ⁽¹⁵³⁾.

GKS semptomları arasında etkilenen gözlerde sulanma, yapışma, rahatsızlık ve bulanık görme yer almaktadır. Semptomlar genellikle sabah uykudan uyanıldığında daha fazladır. Etkilenen hastalar göz kapaklarının uykuda kendiliğinden evertelen olduğunu bildirebilirler.

GKS'nin göz üzerine etki spektrumu oldukça geniştir. Göz kapakları, konjonktiva, korneayı etkileyerek körlüğe yol açabilir. Hastalar genelde nonspesifik oküler irritasyon semptomları ve yabancı cisim hissiyle gelirler. GKS hastalarında bildirilen semptomlar, yanma, irritasyon, göz kuruluğu, yabancı cisim hissi, kızarıklık, göz sulanması, kaşıntı, görme bulanıklığı, fotosensivite, gözkapığı şişliği, müköz sekresyondur. Semptomlar tek taraflı ya da çift taraflı olabilir. Hastaların çoğu şikayetlerinin uzun süredir devam ettiğinden ve önceki medikal tedavilere yanıt alamadıklarından bahsederler. Hastalar genellikle bir tarafa yatmayı tercih ettikleri zaman GKS hastalarındaki semptom ve bulgular genellikle o tarafta daha kötüleşmektedir ^(153,154).

GKS tanısı, hasta aşağıya bakarken, muayene eden kişi başparmak ile üst göz kapığı cildini yukarı doğru kaldırırken üst göz kapığının kolayca evertelenmesi bulgusuna dayanılarak konulmaktadır. Li ve arkadaşları tarafından GKS şiddeti, gevşek

kapak yok ise (tarsal konjonktiva görünür değil) grade 0, üst tarsal konjonktivanın 1/3'ünden daha azı görünür ise evre 1 (hafif), 1/3 ile 1/2 arası görünür ise evre 2 (orta), tarsal konjonktivanın 1/2'sinden fazlası görünür ise evre 3 (ciddi) olarak değerlendirilmiştir ⁽¹⁵⁵⁾.



Şekil 5. Ciddi gevşek göz kapağı sendromu olan hasta

GKS'de korneal bulgular yaygın olarak görülür ^(151,152). Korneal tutulum olarak punktat epitelyopati ve filamenter keratit GKS hastalarının bir kısmında görülmektedir, uyku esnasında yastığa temas ile göz kapağının eversiyonu ya da sürtünmesine bağlı direkt travmalar sonucu da kornea etkilenmesi olabilir.

GKS tedavisi lubrikasyonlar ve oküler yüzey inflamasyonunun modülasyonu gibi palyatiftir. Gözyaşı preparatları, jeller lubrikasyon için kullanılmaktadır. Gece uykuda göz kapaklarının kapatılması, plastik göz kapakları mekanik ve evaporatif stresi azaltabilir. OUAS tedavisi ve kilo kaybı ile GKS semptomlarında azalma olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁵³⁾.

GKS ve OUAS'nın medikal tedavisi başarısız olmuşsa, hastanın semptomlarında iyileşme sağlamak ve oküler yüzey integrasyonunun korunması amacıyla horizontal üst göz kapağı sıkılaştırma cerrahi modifikasyonu yapılabilir ⁽¹⁵¹⁾.

2.4.1. Keratokonus

Keratokonus etyolojisi tam olarak açıklanamayan, korneanın noninflmatuar ilerleyici incilmesi ve koni şeklinde dikleşmesi ile karakterize bir tablodur. Sıklıkla ergenlik çağında başlar ve genellikle bir göz diğerine göre daha fazla tutulur. İlk semptom gözlük veya kontakt lens kullanımına rağmen görmede ilerleyici bir azalmadır. Düzensiz astigmatizma, korneanın alt kadranında dikleşme erken tanıda yardımcıdır ⁽¹⁷⁵⁾.

Keratokonusun toplumda görülme sıklığı 1/2000'dir. OUAS hastalarında prevalansı artmıştır. Hem OUAS'ın hem de keratokonusun gevşek göz kapağı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Obezite hem OUAS hem de gevşek göz kapağı için bilinen risk faktörüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite hastalarında keratokonus riski arttığı gösterilmiştir. Etiyolojide artan inflamasyon ve matriks metalloproteinazları olduğu düşünülmektedir ⁽¹⁷⁵⁾.

Modern bilgisayarlı topografi yöntemleri subklinik keratokonusun erken tanısı ve takibinde oldukça yararlıdır. Kornea topografi cihazlarında kornea üzerine keratoskoplarla çeşitli şekillerde ışık projekte edilir ve korneadan yansıyan ışık video kameralarla kaydedilir. Elde edilen görüntü bilgisayar aracılığıyla analiz edilir. Farklı teknolojiler kullanılarak ön segmentin üç boyutlu görüntüleri elde edilebilir. Bu tip cihazlarda korneanın ön ve arka ara yüzünün eğrilik yarıçapını ölçmek mümkündür ⁽¹⁷⁵⁾.

2.5. Koroid

Vücutta damarlanması en yoğun dokulardan biri olan koroidin klasik olarak bilinen fonksiyonu retinanın dış tabakalarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır. Retina pigment epiteli ve iç nükleer tabakanın dış yüzüne kadar olan retina tabakalarının beslenmesi koroid tarafından sağlanır. Ancak koroidin başka fonksiyonlarının da olduğu gün geçtikçe daha net ortaya çıkmaktadır. Bu fonksiyonların başlıcaları termoregülasyon, koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanmasıdır ⁽¹⁵⁶⁾.

Koroid kan akımı otonomik kontrol altındadır ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Koroid diğer dokulara kıyasla çok yüksek hacimde kan akımına sahiptir. Koroidin yüksek kan akımının olması geniş bir güvenlik aralığının olmasını da sağlamakta, bu sayede akımın azalmasına karşı yüksek bir tolerans

göstermekte ve fonksiyonel bir yan etki görülmemektedir. Ancak dış retina tabakaları koroid kan akımına bağımlıdır. Koroid kan akımının otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik hipertansiyonun etkilerinden kısmen korunmayı da sağlar. Sistemik dolaşımı etkileyen ajanlar da koroid kan akımını etkileyebilir ancak bu etki her zaman tahmin edildiği gibi olmamaktadır. Epinefrin ve anjiotensin gibi vazokonstriktörler sistemik kan basıncını ve koroidde periferik direnci artırır. Ama koroidde kan akımında azalmanın aksine, net olarak kan akımında artışa sebep olurlar.

Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Güçlü vazodilatör etkisi olan karbondioksit inhalasyonunun koroid akımında çok az etkisi olur. Ayrıca vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da etkisi çok azdır. Servikal sempatik zincirin uyarımı koroidal kan akımını artırır, sempatektomi ise azaltır. Sempatik kontrolün kaybı retinal ödeme yol açar. Yani koroidde fizyolojik bir perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için sempatik tonusun sağlanması gereklidir. Bu gözlemler koroid kan akımının kontrolünde otonom sinir sisteminin üstünlüğünü göstermektedir ⁽¹⁵⁷⁾. OUAS'lı hastalarda hipoksiye bağlı koroid kalınlığında da azalma görülür.

Kronik sigara kullanımının koroidde incelmeye neden olduğu ileri sürülmektedir. Sigara içmek doğrudan koroidin kan akımında azalmaya neden olmaktadır, fakat bu azalmanın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Nikotinin vazokonstriksiyon etkisi ile periferik dirence yol açtığı öne sürülmüştür. Nikotinin bu etkisi dışında, sigaradaki toksinler kapiller ağda pıhtı oluşumunu artırarak kan akımını azaltmaktadır. Aynı zamanda sigara içimiyle ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin hücre fonksiyonlarını bozarak göz hastalıklarının gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmektedir ⁽¹⁵⁶⁾.

Koroid kalınlığı OKT ile ölçülmektedir. Spektral OKT sistemleri ile retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüleri elde edilebilmesine karşın, bu cihazlarda standart görüntüleme teknikleri ile koroidin detaylı olarak görüntülenmesi, sklera-koroid sınırının tespiti ve koroid kalınlığının değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. Bu sistemlerde ortalama 800 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanılmakta olup, fotoreseptör tabakası ve retina pigment epiteli (RPE) ışıktan saçılmaya yol açmakta, daha derindeki koroidal yapılardan yeterli görüntü elde edilememektedir ⁽¹⁵⁶⁾. 1060 nm dalga boyunda ışık kaynağı kullanan OKT cihazları ile koroidin daha net görüntülenmesi ve

koroid kalınlığının ölçülmesi mümkün olmaktadır ⁽¹⁵⁷⁾. Ancak bu cihazlar deneysel olup, klinik kullanıma sunulmamıştır. Ayrıca kullanılan ışığın dalga boyunun artırılması retinal görüntülerin çözünürlüğünü olumsuz etkileyebilir ⁽¹⁵⁷⁾.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için 2014-2016 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim Dalı kliniğine başvurmuş olan ve uyku apnesi ön tanısı ile polisomnografi çekilmiş hastalar değerlendirildi. Apne/hipopne indeksi 30'un üzerinde olan ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanan 31 hasta, apne/hipopne indeksi 5'in altında olan 30 hasta randomize olarak seçildi. Hastaların boyun kalınlıkları, vücut kitle indeksi, polisomnografi sırasındaki minimum oksijen satürasyon değerleri belirlendi. Anamnezlerinde yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkları, sigara kullanımları da sorgulandı.

Bilinen glokom, katarakt, retina hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğinde genel oftalmolojik muayeneleri ve tek hekim tarafından kapak laksite değerlendirmeleri yapıldı. Görme alanı (30-2 SITA), optik koherens tomografi (Heidelberg Spectralis; Heidelberg Engineering Inc) ile retina sinir lif tabakası analizi (RNFL) ve koroid kalınlığı ölçümleri yapıldı. Göz içi basınçları ve santral kornea kalınlıkları ölçüldü. Kornea topografi cihazı (CSO, Italy) ile korneal keratometri ve santral kornea kalınlık değerleri belirlendi. Kuru göz tanısına yönelik meibografi (CSO, Italy), Schirmer, gözyaşı kırılma zamanlarına bakıldı ve hastalara oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) skorlaması anketi uygulandı.

Çalışma için etik kurul onayı alındı ve Helsinki Deklerasyonu'na uyuldu. Muayene öncesi her hasta bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam alındı.

Yapılan tetkikler ve muayeneler çalışma ve kontrol grubu için istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.1. Oftalmolojik Muayene

Snellen eşeli kullanılarak hastaların görme keskinlikleri tespit edildi. Otorefraktometre ile refraksiyon kusurları tespit edilip gerekiyorsa uzak ve yakın tashihleri yapılarak en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri belirlendi.

Kapak laksitesi değerlendirilirken; manuel traksiyon ile üst göz kapağını pretarsal ciltten tutulup vertikal güç uygulanarak subjektif olarak kolay kapak eversiyonu değerlendirildi.

CSO sirius kornea topografisi ile her iki gözün ortalama keratometri değerleri ve santral kornea kalınlıkları belirlendi.

Göz içi basınçları Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Kornea kalınlıklarına göre düzeltilmiş göz içi basınçları belirlendi. Hastaların kornea kalınlıkları CSO sirius kornea topografisi ile ölçüldü. Biyomikroskop ile ön segment, 90D lens ile arka segment muayeneleri yapıldı. Optik disklerin cup/disk oranları belirlendi.

Optik disk-retina sinir lif tabakası analizi (RNFL) Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering Inc) cihazı kullanılarak yapıldı. Temporal süperior, nazal süperior, nazal, nazal inferior, temporal inferior, temporal değerleri karşılaştırıldı.

Görme alanı muayenesi Humphrey otomatik perimetrisi ile santral 30-2 SITA-standart test programı kullanılarak yapıldı. Ortalama sapma (MD), patern standart sapma (PSD) parametreleri değerlendirildi.

Schirmer testi ile gözyaşı miktarı ölçümü lokal anestezi damlatılmadan her iki göze yapıldı. Filtre kağıdı alt kapağın 1/3 orta ve 1/3 dış bileşke yerine kıvrılarak alt fornixe yerleştirildi. Korneaya dokunmasından kaçınıldı. Beş dakika içinde kağıdın ıslanma miktarı mm cinsinden ölçüldü. Gözyaşı filmi kırılma zamanı testi ile gözyaşı kalitesi ölçümü her iki gözde, 3 kez tekrarlanıp ortalama değeri alındı.

OSDI skorlaması için sorular hastalara tek tek soruldu ve anlamaları sağlandı, yönlendirme yapılmadan cevaplandırmaları istendi.

Meibografi filmi her hastanın sağ göz üst kapak, sağ göz alt kapak, sol göz üst kapak, sol göz alt kapağına ayrı ayrı çekildi. Her birinde meibomian bez kayıp yüzdeleri belirlendi ve her hasta için ortalamaları alındı.

Koroid kalınlığı ölçümü Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering Inc) cihazı kullanılarak yapıldı. Cihazın Enhanced Depth Imaging (EDI) modunda foveadan geçen tek çizgi tarama şeklinde yapıldı. Koroid kalınlığı subfoveal bölgeden hiperreflektif retina pigment epitelinin dış kenarı ile sklera iç kenarı arası mesafe olacak şekilde manuel olarak ölçüldü. Tüm ölçümler prospektif olarak aynı hekim tarafından yapıldı (Dr. Ezgi Mavigök). Subfoveal koroid kalınlığı µm olarak değerlendirildi..

3.2. İstatiksel Analiz

Verilerin istatiksel analizi için SPSS versiyon 20 (IBM corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0.Armonk, NY) kullanılmıştır. Bağımsız gruplar

arasındaki farklılıkları bulmada Student t-testi, niteliksel veri karşılaştırması için Ki-kare analizi kullanılmıştır. p değerinin 0.05 veya bu değerden küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

Ölçümle elde edilen değişkenler arasındaki ilişkiyi elde etmede korelasyon analizi kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Apne/hipopne indeksi 30'un üzerinde olan ağır obstrüktif uyku apneli hastalardan oluşan çalışma grubuna 31 hastanın 61 gözü dahil edildi (bir hasta tek gözlü). 30 hastanın 1'i görme alanı tetkikinde uyumsuz olarak değerlendirildi (yanlış negatiflik yüksek).

Kontrol grubuna, polisomnografi ile uyku apnesi ekarte edilmiş ve apne/hipopne indeksi 5'in altında olan 30 hastanın 59 gözü dahil edildi (1 hasta tek gözlü). 30 hastadan 1'i görme alanı tetkikinde uyumsuz olarak değerlendirildi (yanlış negatiflik yüksek).

Çalışma grubunun 10'u kadın, 21'i erkek; kontrol grubunun 18'i kadın, 12'si erkektir. Kontrol ve hasta grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,055$), (Tablo 2).

Çalışma grubunda ortalama yaş $51,09 \pm 10,89$, kontrol grubunda ortalama yaş $47,13 \pm 15,49$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,251$), (Tablo 2).

Kontrol grubunun 5'inde diyabet, 11'inde hipertansiyon vardı. Çalışma grubunun 8'inde diyabet, 18'inde hipertansiyon vardı ve bu değerler iki grup arasında anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Sistemik Hastalık Özellikleri

	OUAS (n=31)	Kontrol (n=30)	P (Ki-kare)
Cinsiyet (K/E)	10/21	18/12	0,055
Yaş	$51,09 \pm 10,89$	$47,13 \pm 15,49$	0,251
Diyabet	8	5	0,531
Hipertansiyon	18	11	0,121

K: Kadın, E: Erkek, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

Çalışma ve kontrol grubunda vücut kitle indeksleri, boyun kalınlıkları, polisomnografi sırasındaki minimum oksijen saturasyonları, apne/hipopne indeksleri karşılaştırıldı.

Vücut kitle indeksleri kontrol grubunda ortalama $30,93 \pm 5,36 \text{ kg/m}^2$ olup çalışma grubunda ortalama $32,77 \pm 10,5 \text{ kg/m}^2$ bulunmuştur. İki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulunmadı ($p = 0,395$), (Tablo 3).

Boyun kalınlıkları kontrol grubunda ortalama $37,13 \pm 3,92 \text{ cm}$ olup çalışma grubunda ortalama $41,64 \pm 3,51 \text{ cm}$ bulunmuştur. İki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p < 0,001$), (Tablo 3).

Polisomnografi sırasındaki en düşük oksijen satürasyonu kontrol grubunda ortalama $\% 84,9 \pm 12,49$ olup çalışma grubunda ortalama $\% 72,13 \pm 13,34$ bulunmuştur. İki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p < 0,001$), (Tablo 3).

Apne/hipopne indeksleri kontrol grubunda ortalama $1,99 \pm 1,37$ olup çalışma grubunda ortalama $52,7 \pm 23,42$ bulunmuştur. İki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p < 0,001$), (Tablo 3).

Tablo 3. Fiziksel Ölçümler ve Polisomnografi Sonuçları

	OUAS (n=31)	Kontrol (n=30)	P (t-test)
VKİ (Kg/m^2)	$32,77 \pm 10,5$	$30,93 \pm 5,36$	0,395
Boyun Çevresi (cm)	$41,64 \pm 3,51$	$37,13 \pm 3,92$	<0,001
Minimum oksijen satürasyonu (%)	$72,13 \pm 13,34$	$84,9 \pm 12,49$	<0,001
AHI	$52,7 \pm 23,42$	$1,99 \pm 1,37$	<0,001

Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların yapılan optik sinir başı muayenelerinin hiçbirinde glokomatöz değişiklikler ya da anterior iskemik optik nöropati düşündürecek bulguya rastlanmadı.

Kornea kalınlıkları ortalaması kontrol grubunda $524,29 \pm 36,82 \text{ }\mu\text{m}$ iken hasta grubunda $527,78 \pm 30,26 \text{ }\mu\text{m}$ bulundu. İki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,692$), (Tablo 4).

Goldmann aplanasyon tonometrisi ile yapılan ölçümlere göre göz içi basınçları kontrol grubunda ortalama $12,53 \pm 1,49 \text{ mmHg}$ iken, çalışma grubunda ortalama

14,96±2,10 mmHg bulundu. İki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$), (Tablo 4).

Görme alanı testine kontrol grubundan 29 kişi uyum gösterebilmiş olup ortalama sapma değeri ortalaması -3,65±1,72, patern standart sapma 3,29±1,09 iken çalışma grubunda 29 kişi uyum sağlayabilmiş olup ortalama sapma -5,89±5,56, patern standart sapma 4,17±1,94 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar hem patern standart sapma ($p=0,045$) hem ortalama sapma ($p=0,047$) için anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

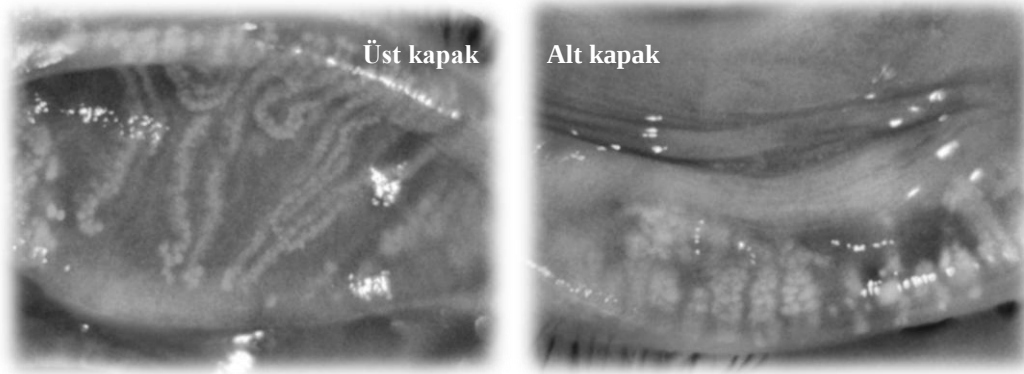
Tablo 4. OUAS Glokoma Ait Parametrelerin Karşılaştırılması

	OUAS (n=31)	Kontrol (n=30)	P (t-test)
Kornea Kalınlığı (µm)	527,78±30,26	524,29±36,82	0,692
Tansiyon oküler (mm-Hg)	14,96±2,10	12,53±1,49	<0,001
Görme alanı- MD	-5,89±5,56	-3,65±1,72	0,042
Görme alanı- PSD	4,17±1,94	3,29±1,09	0,045

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, **MD:** Standart sapma, **PSD:** Patern standart sapma

Korneanın topografik keratometri değerleri kontrol grubunda ortalama 43,70±1,67 dioptri iken çalışma grubunda ortalama keratometri değeri 43,18±1,65 dioptri olarak belirlenmiştir. Bu değerler ile iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,23$). Kornea topografileri değerlendirildiğinde iki grupta da keratokonus düşündürecek bulgu olmadığı görüldü.

Meibografi görüntülerinde alt ve üst kapakların ortalamaları alınmış olup meibomian bez kayıpları yüzde olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda kayıp ortalaması % 8,98±3,18 olup çalışma grubunda % 22,12±6,02 bulunmuştur (Şekil 6). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$), (Tablo 5).



Şekil 6. Schirmeri 2 mm, BUT'u 6 sn olan OUAS hastasının meibografi görüntüleri

Gözyaşı kırılma zamanı kontrol grubunda ortalama $12,75 \pm 2,06$ sn olup çalışma grubunda ortalama $8,66 \pm 2,71$ sn bulunmuştur. İki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p < 0,001$), (Tablo 5).

Schirmer ölçümü kontrol grubunda ortalama $25,27 \pm 4,8$ mm iken çalışma grubunda $13,22 \pm 7,92$ mm bulunmuştur. İki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulundu ($p < 0,001$), (Tablo 5).

Hastaların kuru göz semptomlarını değerlendiren OSDI anketi kontrol grubunda ortalama $10,96 \pm 8,89$ iken çalışma grubunda ortalama $17,87 \pm 10,26$ olarak çıkmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,007$), (Tablo 5).

Tablo 5. Kuru Göz Tanı Testleri

	OUAS (n=31)	Kontrol (n=30)	p (t-test)
Meibografi (%)	$22,12 \pm 6,02$	$8,98 \pm 3,18$	<0,001
Gözyaşı kırılma zamanı (sn)	$8,66 \pm 2,71$	$12,75 \pm 2,06$	<0,001
Schirmer (mm)	$13,22 \pm 7,92$	$25,27 \pm 4,8$	<0,001
OSDI	$10,96 \pm 8,89$	$17,87 \pm 10,26$	0,007

Retina sinir lifi kalınlık analizinde değerlendirmeler temporal süperior, nazal süperior, nazal, nazal inferior, temporal inferior, temporal bölgelere ayrılarak yapıldı. Temporal süperior sinir lifi kalınlık ortalaması kontrol grubunda $136,93 \pm 15,32$ iken, hasta grubunda $132,75 \pm 21,61$ olarak bulunmuştur ($p = 0,402$). Nazal süperior sinir lifi kalınlığı kontrol grubunda $115,87 \pm 20,79$ iken hasta grubunda $121,37 \pm 19,53$ olarak bulunmuştur ($p = 0,309$). Nazal sinir lifi kalınlığı kontrol grubunda $77,84 \pm 14,04$ iken

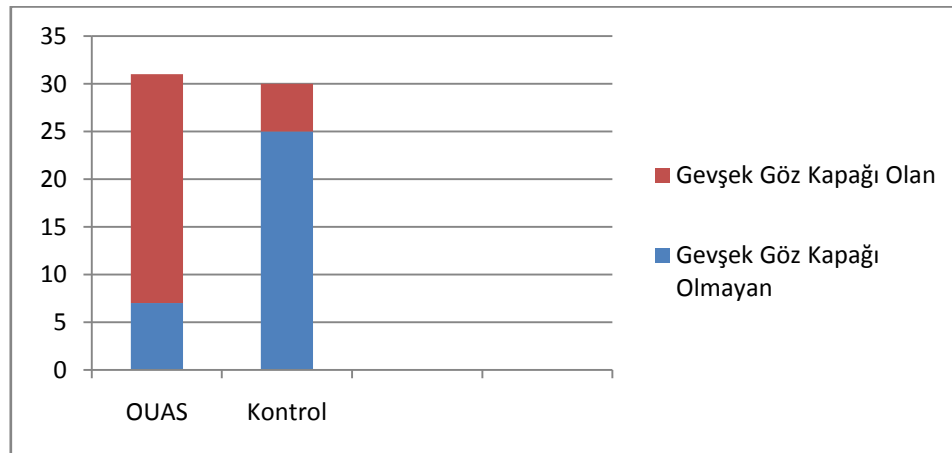
hasta grubunda $81,78 \pm 11,24$ olarak bulunmuştur ($p=0,248$). Nazal inferior sinir lifi kalınlığı kontrol grubunda $115,68 \pm 24,36$ iken hasta grubunda $121,60 \pm 23,64$ olarak bulunmuştur ($p=0,356$). Temporal inferior sinir lifi kalınlığı kontrol grubunda $148,75 \pm 14,12$ iken hasta grubunda $150,14 \pm 24,30$ olarak bulunmuştur ($p=0,795$). Temporal sinir lifi kalınlığı kontrol grubunda $76,62 \pm 12,57$ iken hasta grubunda $72,67 \pm 9,52$ olarak bulunmuştur ($p=0,189$). Retina sinir lifi kalınlıkları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Retina Sinir Lifi Kalınlık Ölçümleri Ortalamasının Karşılaştırılması

	OUAS (n=31)	Kontrol (n=30)	P (t-test)
RNFL-Temporal Süperior	$132,75 \pm 21,61$	$136,93 \pm 15,32$	0,402
RNFL-Nazal Süperior	$121,37 \pm 19,53$	$115,87 \pm 20,79$	0,309
RNFL-Nazal	$81,78 \pm 11,24$	$77,84 \pm 14,04$	0,248
RNFL-Nazal İnfierior	$121,60 \pm 23,64$	$115,68 \pm 24,36$	0,356
RNFL-Temporal inferior	$150,14 \pm 24,30$	$148,75 \pm 14,12$	0,795
RNFL-Temporal	$72,67 \pm 9,52$	$76,62 \pm 12,57$	0,189

RNFL: Retina sinir lifi kalınlık analizi (μm)

Kapak laksite ölçümlerine göre kontrol grubunda 30 hastadan 5'inde göz kapağında gevşeklik varken, hasta grubunda 31 hastadan 24'ünde mevcuttu. Bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$), (Şekil 7).



Şekil 7. Çalışma ve kontrol grubunda göz kapağı laksite artışı görülme oranları

Kapak laksite artışı, değerlendirilen toplam 61 hastanın 32'sinde görülürken 29'unda izlenmemiştir. Kapak laksite artışı olan 32 hasta grup 1, olmayan 29 hasta grup 2 olarak isimlendirilmiştir. Grup 1 ve grup 2 vücut kitle indeksi, boyun çevresi, minimum oksijen satürasyonları, apne/hipopne indeksleri açısından karşılaştırıldı.

Grup 1'deki hastaların vücut kitle indeksi ortalaması $31,89 \pm 10,32 \text{ kg/m}^2$ iken, Grup 2'nin ortalaması $31,84 \pm 6,25 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur. Aradaki fark anlamlı olarak bulunmadı ($p=0,981$).

Grup 1'deki hastaların boyun kalınlıkları ortalaması $40,88 \pm 4,24 \text{ cm}$ iken, grup 2'nin ortalaması $38,03 \pm 4,05 \text{ cm}$ olarak bulunmuştur. Aradaki fark anlamlı olarak bulundu ($p=0,012$).

Grup 1'deki hastaların polisomnografi sırasındaki minimum oksijen satürasyonu ortalaması % $73,40 \pm 13,69$ iken, grup 2'nin ortalaması % $83,03 \pm 13,53$ olarak bulunmuştur. Aradaki fark anlamlı olarak bulundu ($p=0,009$).

Grup 1'deki hastaların apne/hipopne indeksi ortalaması $46,63 \pm 29,76$ iken, Grup 2'nin ortalaması $10,27 \pm 18,78$ olarak bulunmuştur. Aradaki fark anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$).

Tablo 7. Kapak Laksite Artışı Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=32)	Grup 2 (n=29)	P (t-test)
VKİ (kg/m^2)	$31,89 \pm 10,32$	$31,84 \pm 6,25$	0,981
Boyun Kalınlığı (cm)	$40,88 \pm 4,24$	$38,03 \pm 4,05$	0,012
Minimum O₂ Satürasyonu (%)	$73,40 \pm 13,69$	$83,03 \pm 13,53$	0,009
AHI	$46,63 \pm 29,76$	$10,27 \pm 18,78$	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, **O₂:** Oksijen, **AHI:** Apne/Hipopne indeksi,

Grup 1: Kapak laksitesi artışı olan hastalar, **Grup 2:** Kapak laksite artışı olmayan

Makula altından ölçülen koroid kalınlığı kontrol grubunda ortalama $204,25 \pm 11,22 \mu\text{m}$, çalışma grubunda $176,05 \pm 12,39 \mu\text{m}$ olarak bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$), (Tablo 8).

Tablo 8. Koroid Kalınlığı Karşılaştırılması

	OUAS (n=31)	Kontrol (n=30)	p(t-test)
Koroid Kalınlığı*	176,05±12,39	204,25±11,22	<0,001

*Subfoveal, OUAS: Obstrüktif uyku apnesi sendromu

Korelasyon Analizleri:

Hastaların vücut kitle indeksleri, boyun kalınlıkları, apne/hipopne indeksleri, polisomnografide minimum oksijen satürasyonları ile oküler bulgular arasındaki korelasyon incelendiğinde bir çok parametre ile ilişkili olduğu görüldü.

Retina sinir lifi kalınlık analizi ile vücut kitle indeksi, boyun kalınlığı, apne/hipopne indeksi, minimum oksijen satürasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde; minimum oksijen satürasyonu ile nazal retina sinir lifi kalınlığı arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r=0,331$, $p=0,014$). Diğer kadrantlardaki retina kalınlıkları ile vücut kitle indeksi, boyun çevresi, minimum oksijen satürasyonu, apne/hipopne indeksi arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Meibografi ile belirlenen meibomian bez kayıp yüzdesi ile vücut kitle indeksi, boyun kalınlığı, apne/hipopne indeksi, minimum oksijen satürasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde; boyun çevresi ile zayıf pozitif ($r=0,472$, $p<0,001$), minimum oksijen satürasyonu ile zayıf negatif ($r=-0,315$, $p=0,015$) korelasyon olduğu görüldü. Apne/hipopne indeksi ile meibografi ile belirlenen meibomian bez kayıp yüzdesi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,644$, $p<0,001$).

Gözyaşı kırılma zamanı ile vücut kitle indeksi, boyun kalınlığı, apne/hipopne indeksi, minimum oksijen satürasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde; boyun çevresi ile zayıf negatif ($r=-0,296$, $p=0,025$), minimum oksijen satürasyonu ile zayıf pozitif ($r=0,427$, $p=0,001$) korelasyon olduğu görüldü. Apne/hipopne indeksi ile gözyaşı kırılma zamanı arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0,604$, $p<0,001$). Vücut kitle indeksi ile gözyaşı kırılma zamanı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Schirmer ile vücut kitle indeksi, boyun kalınlığı, apne/hipopne indeksi, minimum oksijen satürasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde; boyun çevresi ile zayıf negatif ($r=-0,287$, $p=0,031$), minimum oksijen satürasyonu ile zayıf pozitif ($r=0,383$, $p=0,003$) korelasyon olduğu görüldü. Apne/hipopne indeksi ile gözyaşı kırılma zamanı

arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0,609$, $p<0,001$). Vücut kitle indeksi ile Schirmer arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Görme alanında yaşa göre düzeltilmiş değerlerden ne kadar sapma gösterdiğini belirten patern standart sapma (PSD) ile vücut kitle indeksi, boyun kalınlığı, apne/hipopne indeksi, minimum oksijen satürasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde; apne/hipopne indeksi ile arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulunmuştur ($r=0,305$, $p=0,023$). Vücut kitle indeksi, boyun kalınlığı ve minimum oksijen satürasyonu ile görme alanı patern standart sapma arasında anlamlı fark bulunmadı. Görme alanı ortalama sapma ile vücut kitle indeksi, boyun kalınlığı, minimum oksijen satürasyonu ve apne/hipopne indeksi arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Kornea kalınlığı ile vücut kitle indeksi ve boyun kalınlığı arasında zayıf pozitif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla; $r=0,287$, $p=0,028$; $r=0,291$, $p=0,029$). Minimum oksijen satürasyonu ve apne/hipopne indeksi ile kornea kalınlığı arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Koroid kalınlığı ile vücut kitle indeksi, boyun kalınlığı, apne/hipopne indeksi, minimum oksijen satürasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde; boyun çevresi ile zayıf negatif ($r=-0,445$, $p=0,001$), minimum oksijen satürasyonu ile zayıf pozitif ($r=0,387$, $p=0,003$) korelasyon olduğu görüldü. Apne/hipopne indeksi ile koroid kalınlığı arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ($r=-0,605$, $p<0,001$). Vücut kitle indeksi ile koroid kalınlığı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Değerlendirilen 61 hastanın 42'sinin sigara kullanmadığı, 19'unun sigara kullandığı öğrenildi. Sigara kullanımı ile koroid kalınlığı ilişkisi incelendi. Sigara kullanan hastaların koroid kalınlığı ortalaması $186,59\pm15,22$ μm bulundu. Sigara kullanmayan hastaların koroid kalınlığı ortalama $191,70\pm19,40$ μm olarak bulundu. Sigara kullananların kullanmayanlara göre koroid kalınlığının ince olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,348$).

5. TARTIŞMA

OUAS, uyku esnasında tekrarlayıcı üst solunum yolu obstrüksiyonu episodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonda azalma ile karakterize bir sendromdur. Hava yolu obstrüksiyonu uykudan uyanınca sonlandığı için normal uyku düzeni bozulmaktadır. Obstrüktif apne sırasında kan basıncı artabilir. Bunun sebebi sempatik aktivite artışı ve vasküler fonksiyon bozukluğudur. Apne episodları arasında hipoksemi, hiperkapnik asidoz, negatif intratorasik basınç değişiklikleri ve sempatik aktivite artışına bağlı refleks arteriyel vazokonstriksiyon sonucu sistemik kan basıncında yükselmeler görülür. Ayrıca vasküler endotelden salgılanan vazodilatör maddeler vasküler tonus değişikliğine neden olarak buna katkıda bulunurlar. Uyku sırasında apneik episodlara bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine dolayısıyla da iskemik kalp hastalıklarına yol açtığı düşünülmektedir⁽¹⁵⁸⁾.

Hipoksi sonucu retinada ortaya çıkan medyatörlerden bir tanesi de nitrik oksittir. Endotelden salınan nitrik oksit (NO) vazodilatasyona neden olarak kan akımını artırır ve hipoksik durumlarda koruyucu bir mekanizmadır. Ancak kronik hipokside otoregülasyon bozulur ve OUAS'a bağlı optik sinir kan akımında disregülasyon ortaya çıkar. Diğer öne sürülen mekanizma hipoksi ve hiperkapninin indirekt olarak kafa içi basıncını artırarak serebral perfüzyonu ve optik sinir kan akımını bozmasıdır⁽¹⁵⁹⁾.

Yapılan araştırmalarda glokom, kuru göz ve göz kapağı gevşekliğinin OUAS ile birlikteliğine dikkat çekilmiştir^(160,163,170). Hatta OUAS'ın glokom için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Glokom patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte düşünülen çeşitli teoriler vardır. Kardiyovasküler hastalıkların glokom için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Bu damar hastalıkları içinde arteriyel hipertansiyon, ateroskleroz, vasospazm, akut hipotansiyon sayılabilir. Ayrıca bu hastalarda ateroskleroz, iskemik kalp hastalıkları, günlük yaşamda düşünme, algı, bellek, iletişim ve öğrenme yetisinde bozulmalar saptanmıştır⁽¹⁶⁰⁾.

Mojon ve arkadaşları 114 OUAS'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada rutin oftalmolojik muayeneleri ile birlikte polisomnografi sonuçlarına göre hastaları normal, hafif, orta ve ağır OUAS olarak ayırmışlar ve bu hastalarda glokom prevalansını araştırmışlardır. Sonuçta OUAS'lı hastalardaki glokom prevalansının (% 7,2) genel

populasyona göre (% 2) yüksek olduğunu saptamışlardır. OUAS'ta optik sinir hasarı ise optik sinir başı kan akım otoregülasyon mekanizmasının bozulması veya bu sendromun neden olduğu arteriyel hipertansiyon ve ateroskleroza sekonder gelişen hasara bağlı olabileceği şeklinde açıklamışlardır ⁽¹⁶¹⁾.

Sergi ve arkadaşları OUAS'lı hastalarda normal basınçlı glokom prevalansını araştırdıkları çalışmalarında, 51 OUAS'lı hastayı 40 olguluk kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve 51 hastadan üç tanesinde (% 5,9) normal basınçlı glokom tespit etmişlerdir. Göz içi basıncı, görme alanı defekti ve retina sinir lifi kalınlığında azalma OUAS'lı grupta kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Apne/hipopne indeksi ile göz içi basıncı, ortalama sapma, cup/disk oranı ve retina sinir lifi kalınlığındaki azalma arasında anlamlı korelasyon bulmuşlardır ⁽¹⁶²⁾.

Karaküçük ve arkadaşları oküler kan akımını değerlendirdikleri 31 OUAS'lı hastada glokom prevalansını % 12,9 olarak bildirmişlerdir. Glokom tanısı konulan dört hastanın da ağır OUAS'lı grupta yer aldığını söylemişler ve GİB ile AHI arasında anlamlı korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir ⁽¹⁶³⁾.

Bazı araştırmalarda ise OUAS ve glokom arasında ilişki olmadığı sonucu çıkmıştır. Geyer ve arkadaşları 228 OUAS'lı hastayı değerlendirmiş ve apne/hipopne indeksine göre 10-19 hafif, 20-39 orta ve 40 ve üzerini ağır OUAS olarak gruplamışlardır. Bunlardan 19 hasta hafif, 129 hasta orta, 80 hasta ağır grupta yer almış. Çalışma sonucunda beş hastada (% 2) glokom saptamışlar ve normal populasyonla aynı oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. Apne/hipopne indeksi ile glokom ve GİB arasında ilişki olmadığını ifade etmişlerdir ⁽¹⁶⁴⁾.

Bu çalışmada OUAS'lı hastaların göz içi basınçları, santral kornea kalınlıkları, retina sinir lifi kalınlık analizleri, görme alanı tetkikleri değerlendirildi. Goldmann aplanasyon tonometrisi ile yapılan ölçümlerde çalışma grubunun göz içi basınçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Ancak her iki grubun ortalamasının da normal değerlerde olduğu görüldü. Kontrol ve çalışma grubunda hiçbir hastada cup/disk oranında artış tespit edilmemiş ve glokomatöz optik sinir başı bulgularına rastlanmamıştır.

Son zamanlarda santral kornea kalınlığı (SKK) glokom hastaları için önemli parametrelerden biri olmuştur ⁽¹⁵³⁾. Santral kornea kalınlığının ince olmasının glokom

için risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca SKK ince olan hastalarda göz içi basıncı olduğundan düşük ölçülmektedir. SKK kornea metabolizması ve hidrasyonunun önemli bir göstergesidir. Kornea saydamlığı için yoğun bir metabolik aktivite gereklidir. Bu metabolik aktivite için oksijen önemlidir. Kornea gibi yüksek oksijen tüketimi olan bir dokunun OUAS'daki sistemik hipoksiden etkilenmesi mümkündür. Ancak kornea kalınlığı sadece oksijen durumu ile ilgili değildir. Endotelial fonksiyon ve korneal metabolik aktivite önemlidir, çeşitli çalışmalarda bu faktörlerin kornea kalınlığına etkisinin önemi belirtilmiştir ⁽¹⁶⁵⁾.

Köseoğlu ve arkadaşlarının 195 katılımcı ile yaptığı çalışmada OUAS'lı grupta kontrol grubuna göre kornea kalınlığının azaldığı bildirilmiş ve OUAS şiddeti arttıkça SKK'nın azaldığı saptanmıştır. OUAS'a bağlı kardiyovasküler ve nörolojik değişikliklerin kornea yapısını etkilediğini düşünmüşlerdir ⁽¹⁶⁶⁾.

Tapan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OUAS olan ve olmayan toplam 69 hastanın kornea kalınlıkları değerlendirilmiş ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç hasta sayısının sınırlı olmasına bağlanmıştır ⁽¹⁶⁷⁾.

Çalışmamızda iki grup arasında santral kornea kalınlıkları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Santral kornea kalınlığının AHI, minimum oksijen saturasyonu ile anlamlı korelasyon göstermediği, vücut kitle indekleri ve boyun kalınlıkları ile santral kornea kalınlığının pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

OUAS'lı hastalarda ortaya çıkan hipoksi ve hiperkapni sonucunda pO_2 azalmakta ve pCO_2 artmaktadır. Hipoksemi, vazokonstriktör bir ajan olan endotelin seviyesini artırmaktadır. Endotel hücreleri vazodilatör ajan olarak da nitrik oksit üretmektedir. OUAS'lı hastalarda endotelial aracılı vazodilatör cevap bozulmuştur. Retina sinir lifindeki incelmenin, OUAS'ın indüklediği nitrik oksit-endotelin dengesinin bozulmasıyla oluşan hipoksiye bağlı gangliyon hücre kaybı sonucu oluştuğunu bildiren hipotezler mevcuttur. Vasküler bozukluklar glaukom başlangıcından önce diffüz veya lokalize retina sinir lifi kayıplarına yol açabilmektedir. OUAS'ta oluşan vasküler bozukluklar nokturnal hipotansiyona eklendiği zaman retina sinir lifi hasarı ve incelmesi meydana gelmektedir ⁽¹⁶⁸⁾.

Kargı ve arkadaşları OUAS'lı hastalarda retina sinir lifi kalınlığını değerlendirdikleri çalışmalarında 34 OUAS'lı hastayı 20 kontrol olgusu ile karşılaştırmışlar. $AHI \geq 5$ olan olguları OUAS kabul etmişler ve AHI 6-20 arasını hafif

şiddette, $AHI \geq 20$ olan hastaları ağır şiddette olarak sınıflamışlar. Retina sinir lifi kalınlığını OUAS'lı hastalarda daha ince bulmuşlar ($p < 0,05$) ve bu incelmenin OUAS'ın şiddeti ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Hipoksi ve vazospazmla ilişkili olarak azalan oküler perfüzyonun sinir lifi incelmesinde etken olabileceğini söylemişlerdir ⁽¹⁶⁹⁾.

Dokuz farklı çalışmanın verilerinin incelendiği Wang ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında 1086 kişi hasta, 580 kişi kontrol grubuna dahil edilmiş ve bu hastaların retina sinir lifi analizleri incelenmiştir. İnferior ve süperior kadranslarda hasta grubunda anlamlı bir incelme tespit edilmişken, nazal ve temporal kadranslardaki incelme anlamlı bulunmamıştır ⁽¹⁷⁰⁾.

Ferrandez ve arkadaşlarının 40 OUAS'lı hasta, 45 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada iki grup arasında retina sinir lifi analizleri anlamlı fark göstermedi. Bu sonuç da optik sinir başının yetersiz vaskülarizasyonu ve mikrosirkülasyonuna bağlanmıştır ⁽¹⁷¹⁾.

Lin ve arkadaşlarının yaptığı, 763 gözün dahil edildiği OUAS grubu ile 474 gözün dahil edildiği sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı meta analiz çalışmasında OSAS'lı grupta RNFL kalınlığı kontrol grubundan anlamlı ölçüde ince bulunmuştur ($p < 0,001$). Özellikle süperior ve inferior kadransların daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir ⁽¹⁸⁶⁾.

Tomoaki ve arkadaşları RNFL kalınlığı ile OUAS şiddetini karşılaştıran prospektif bir çalışma yapmışlardır. AHI ile nazal RNFL kalınlığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ortalama oksijen satürasyonu ile nazal RNFL kalınlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. AHI ile nazal RNFL kalınlığı arasında negatif korelasyon vardır. Sol göz nazal RNFL kalınlığı ile GİB, VKİ, hipertansiyon sıklığı, en düşük oksijen satürasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Nazal RNFL kalınlığı her iki gözde de OUAS şiddeti ile orantılı olarak azalmış olarak bulunmuştur ⁽¹⁷²⁾.

Çalışmamızda optik disk-retina sinir lif tabakası analizi (RNFL) Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering Inc) cihazı kullanılarak yapıldı. Temporal süperior, nazal süperior, nazal, nazal inferior, temporal inferior, temporal değerleri karşılaştırıldı. Özellikle temporal kadranda OUAS hastalarında incelme gözlenmiş olsa da bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Yaptığımız korelasyon analizinde nazal retina sinir lifi kalınlığı ile minimum oksijen satürasyonu arasında anlamlı pozitif

korelasyon olduğu bulundu. OUAS'ta maruz kalınan hipoksiye bağılı olarak retina sinir liflerinde ödem gelişebileceğı, ilerleyen dönemlerde aynı hastalar takip edildiğinde retina sinir liflerinde incelme görülebileceğı ön görülmüştür. Aynı zamanda hastalarımızın tedavi alan hastalar olması, kronik hipoksi oranını azalttığını ve retina sinir lifi incelemelerinin gecikebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızın kesitsel olması, kısıtlı hasta sayısı ve hastaların ne kadar süreyle hipoksiye maruz kaldığının standardize edilememesi nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmamış olabileceğı düşünöldü.

Glokomda retinanın belli bir bölgesindeki gangliyon hücre kaybı, görsel fonksiyonları bozmakta ve bu da perimetrik ölçümlerde görme alanı (GA) defektleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bazı kişilerde uzun süreli yüksek GİB tolere edilebilmekte ve belirgin görme alanı kaybı oluşmazken, bazılarında orta hatta düşük GİB'de ciddi glokomatöz GA kaybı oluşabilmektedir.

Bu çalışmada, görme alanı muayenesi Humphrey otomatik perimetrisi ile santral 30-2 SITA-standart test programı kullanılarak yapıldı. Ortalama sapma (MD), patern standart sapma (PSD) parametreleri değerlendirildi. OUAS'lı hastalarda, kontrol grubuna göre MD değeri anlamlı şekilde düşük bulundu. PSD değeriindeki artış da istatistiksel olarak anlamlı bulundu. MD değerinin düşüklüğü diffüz görme alanında hassasiyet azlığını ya da görme alanında periferik daralmayı göstermektedir. Bu hastalarda daha önce de belirttiğimiz gibi OUAS'ta maruz kalınan hipoksiye bağılı olarak retina sinir liflerinde ödem gelişebileceğı kantitatif olarak incelme saptanmasa da işlevini yerine getirmeyen aksonlardan dolayı görme alanlarında defekt saptanabileceğı düşünölmüştür. Hastaların hiçbirinde tipik glokomatöz lokalize defektlere rastlanılmadığı, optik sinir başında glokomatöz değışiklik ve retina sinir liflerinde incelme görölmediğı için glokom tanısı konulmamıştır.

Koroid gözün primer vasküler dokusudur. Koroid dokusu dış retinanın ihtiyacını karşılamak, normal retina fonksiyonlarının ve yapısının korunmasını sağlamak için yüksek miktarda kan damarı ve pigment içerir. Anormal koroid kan akımı fotoreseptör fonksiyon bozukluğuna ve hücre ölümüne neden olabilir. Koroid kan akımı otonomik regölasyona duyarlıdır. OUAS'taki hipoksi ve arousal periyodları sempatik sinir sistemini aktive ederek koroid kan damarlarında değışiklik yapar. Koroid kan akımı geçici oksijen saturasyonundaki değışikliklere karşı hızlı akım olduğu için hassas

değildir ancak hiperkapniye karşı duyarlıdır. Hipoksi VEGF gibi medyatörlerin salınımını artırarak vasküler endotel yıkımına, permeabilite artışına ve koroid kalınlığında azalmaya neden olur ⁽¹⁵⁶⁾. Çeşitli çalışmalarda OUAS’da koroid kan akımı azalmış ve koroid kalınlığı incelenmiştir.

Karalezli ve arkadaşlarının 23 ağır OUAS’li hasta ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada, ağır OUAS’lı grupta OKT ile ölçülen koroid kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede incelmış olduğu gösterilmiştir. OUAS’ta hipoksi ve reperfüzyon episodları, oksidatif stres, inflamasyon, vasküler endotel hasarı ve damarlarda azalmış NO yanıtı ve ortaya çıkan vazokonstriksiyon koroidal kan akımında azalmaya neden olur. OUAS’lılarda bozulmuş koroid otoregülasyonun tabakanın incelmesine sebep olduğunu düşünmüşlerdir ⁽¹⁷³⁾.

Bayhan ve arkadaşlarının çalışmasında komorbiditesi olmayan 92 OUAS’lı ve 32 sağlıklı kontrol grubunun OKT ile subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlıkları ölçülmüştür. Subfoveal ve temporal koroid kalınlıklarında gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ağır OUAS’lı grubun nazal kalınlık ölçümlerinin belirgin olarak daha ince olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise daha kalın ölçülmüştür. Nazal koroid kalınlığının OUAS’lı grupta AHİ ile zayıf negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Kesitsel bir çalışma olması nedeni ile hastaların ne kadar süredir OUAS semptomları olduğu bilinmemektedir. Koroid yapı değişiklikleri ve OUAS’ın oftalmolojik etkileri net olarak değerlendirilememiştir ve bu durumun çalışma sonuçlarını etkilediği düşünülmüştür ⁽¹⁷⁴⁾.

Xin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subfoveal koroid kalınlığı ağır OUAS’lı grupta belirgin olarak azalmış olarak bulunmuştur ve oksijen satürasyonunda dalgalanmalar ile bu incelme ilişkili olarak bulunmuştur ⁽¹⁷⁵⁾.

Çalışmamızda koroid kalınlığı ölçümü Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering Inc) cihazı kullanılarak yapıldı. Cihazın EDI modunda foveadan geçen tek çizgi tarama şeklinde yapıldı. Bulunan değerlere göre OUAS grubunda koroid kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede ince bulunmuştur. Ayrıca koroid kalınlığı ile vücut kitle indeksi, boyun kalınlığı, apne/hipopne indeksi, minimum oksijen satürasyonları arasındaki ilişki incelendiğinde; boyun çevresi ile zayıf negatif, minimum oksijen satürasyonu ile zayıf pozitif korelasyon olduğu görüldü. Apne/hipopne indeksi ile koroid kalınlığı arasında orta düzeyde negatif korelasyon

bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ile koroid kalınlığı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durum koroid kan akımının otonomik regülasyona duyarlı olmasına, OUAS'taki hipoksinin sempatik sinir sistemini aktive ederek koroid kan damarlarında değişiklik yapmasına bağlanmıştır.

Literatürde sigara içiminin koroid kan akımına etkilerini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Ceylan ve arkadaşlarının çalışması, kronik sigara kullanan sağlıklı bireylerde, kullanmayan bireylere göre sigara içmeden önce ölçülen ortalama koroid kalınlığının daha ince olduğunu göstermiştir ⁽¹⁷⁶⁾.

Sızma ve arkadaşlarının sigara içiminin akut etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, sadece bir adet sigara içiminden bir ve üç saat sonra bile kornea kalınlığında anlamlı azalma olduğunu ve bu durumun sigara içildikten sonra azalan koroid kan akımı ile ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir ⁽¹⁷⁷⁾.

Bayhan ve arkadaşlarının kronik sigara kullanımının koroid kalınlığı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada 40 sigara içen 40 sigara içmeyen hasta çalışmaya dahil edilmiş. Her hasta için 5 ayrı bölgeden koroid kalınlık ölçümü yapılmış. Veriler karşılaştırıldığında çalışma grubundaki hastaların ortalama koroid kalınlığı ölçümleri tüm bölgelerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmış bulunmuş ($p<0,05$). Retinayı etkileyen birçok hastalıkta koroidin patofizyolojik rol oynadığı, kronik sigara kullanımının koroid kalınlığında yol açtığı değişiklikler nedeni ile bu hastalıklarda prognozda etkili olabileceği vurgulanmıştır ⁽¹⁷⁸⁾.

Çalışmamızda sigara kullanımı ile koroid kalınlığı ilişkisi incelendi. Sigara kullanan hastaların koroid kalınlığı ortalamasının sigara kullanmayan hastaların koroid kalınlığı ortalamasından düşük olduğu görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kuru göz yaşlanmayla birlikte sıklığı artan, görme fonksiyonunu bozarak, gözde rahatsızlık hissine neden olarak günlük aktiviteleri kısıtlayan ve yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkileyen hastalıklardan biridir. Kuru gözde gözyaşı osmolaritesindeki artış ve inflamasyon oküler yüzeyde hasara neden olmaktadır. Lakrimal fonksiyonel ünitenin (temel ve aksesuar lakrimal bezler, kornea ve konjonktiva epiteli, göz kapakları ve meibomian bezler) herhangi bir bileşeninde görülen fonksiyon kaybı, gözyaşı yapımında azalmaya, gözyaşı film tabakası stabilitesinde bozulmaya ve gözyaşı osmolaritesinde artışa yol açarak inflamasyonla karakterize bir oküler yüzey hasarına

neden olmaktadır. Kuru göz, patogenezinde inflamasyonun anahtar role sahip olduğu, lakrimal bez ve oküler yüzeyin inflamatuvar bir hastalığıdır. Kuru gözde görülen oküler yüzey inflamasyonu, tipik olarak gözyaşı ozmolaritesinde artışa, lakrimal bezden salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin oküler yüzeyde birikmesine ve gözyaşı temizlenmesinde gecikmeye bağlı olarak gelişebilir ⁽¹⁷⁹⁾.

OSAS kronik aralıklı hipoksiye neden olarak proinflamatuvar sitokinlerde (tümör nekrozu faktörü-alfa, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi) artışa neden olmaktadır. Dilate konjonktival venlerden ve hasarlı epitelyum hücrelerinden salgılanan sitokinler sürekli bir inflamasyona neden olmaktadır. OSAS'lı hastalarda AHI yükseldikçe mekanik doku stresinde, hipoksi düzeyinde ve oküler yüzey inflamasyonunda artışa bağlı olarak meibomian ve goblet fonksiyonunda azalma, kornea duyarlılığında azalma ve lakrimal beze giden uyarının etkilenmesiyle gözyaşı yapımında azalma görülmektedir. Meibomian bezlerde ve konjonktival goblet hücrelerinde azalma kliniğe gözyaşı film kalitesinin bozulması olarak yansımaktadır Ayrıca OUAS hastalarında sıklığı artan göz kapak gevşekliğine bağlı olarak kornea, mekanik etki ile uykuda açılan göz kapakları nedeniyle travmaya maruz kalmaktadır. Bu durum da inflamatuvar kaskadı tetiklemektedir. CPAP tedavisi alan hastaların maskesinin tümüyle yerleşmemesinden dolayı kenarlarından sızan basınçlı hava da semptomları arttırmaktadır ⁽¹⁸⁰⁾.

Mojon ve arkadaşları 44 OUAS olgusunu gözyaşı filmi kırılma zamanı (BUT), punktat epitelyopati ve oküler irritasyon semptomları açısından kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmişler. AHI'ne göre 10-19 hafif, 20-39 orta ve 40 ve üzerini ağır OUAS olarak gruplamışlar. 9 hasta hafif, 12 hasta orta, 23 hasta ağır grupta yer almış. AHI<10 olan 28 hasta ise kontrol grubunda yer almış. Çalışma sonunda AHI'nin BUT ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. AHI ile oküler irritasyon semptomları arasında korelasyon saptamamışlar. OUAS hastalarında gözyaşı filmi kırılma zamanı (BUT) anlamlı derecede azalmış olarak tespit etmelerine rağmen bu hastaların hiçbirinde punktat epitelyopati saptamamışlardır ⁽¹⁸¹⁾.

OSDI anketi kuru göz sendromunun tanısında ve semptomların değerlendirilmesinde kolaylıkla kullanılan standart yöntemlerden biridir. Bu anketin Türkçe çevirisi de mevcuttur ve güvenle kullanılmaktadır. Karaca ve arkadaşlarının 50 OUAS'lı ve 50 kişilik kontrol grubu ile yaptığı ve oküler yüzey sağlığını değerlendirdikleri çalışmalarında, OSDİ skorları orta ve şiddetli OUAS grubunda

kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0,001$). Yine aynı çalışmada BUT ve Schirmer sonuçları tüm OUAS gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur⁽¹⁸²⁾.

Çalışmamızda kuru göz tanısı için gözyaşı kırılma zamanı (BUT), Schirmer ve meibografi tetkikleri yapıldı. Kuru göz tanısına ve semptomların değerlendirilmesine yardımcı olan Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi (OSDI) anketi tüm hastalara uygulandı. Sonuç olarak BUT, Schirmer sonuçları anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hastaların şikayetlerinin değerlendirildiği OSDI anketinde skor istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hasta grubunda yüksek çıkmıştır. Meibografi görüntülerinde alt ve üst kapakların ortalamaları alınmış olup meibomian bez kayıpları yüzde olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda kayıp yüzde ortalaması çalışma grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Ek olarak BUT ve Schirmer sonuçları apne/hipopne indeksi ve boyun kalınlığı ile negatif korele, minimum oksijen satürasyonu ile pozitif korele olduğu görüldü. Meibografi kayıp yüzdesi ve OSDI sonuçları apne/hipopne indeksi ve boyun kalınlığı ile pozitif korele, minimum oksijen satürasyonu ile negatif korele olduğu görüldü. Çalışmamız meibografinin OUAS hastalarında ilk kez incelendiği çalışma olması açısından önem arz etmektedir.

Gevşek göz kapağı sendromunda (GKS) göz kapağı kolaylıkla içten dışa doğru dönerek tarsal konjonktivanın açıkta kalmasına neden olur, kolaylıkla evertte olan gevşek göz kapaklarıyla ve papiller konjonktivit ile karakterizedir⁽¹⁵²⁾. GKS sistemik durumlarla da ilişkili olabilir, bunlardan en çok görüleni obezitedir, ayrıca hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabet ve deri patolojileri de görülür. Artık OUAS'nın önemli bir sistemik durum olduğu ve GKS'le yakından ilişkili olduğu kabul edilmektedir⁽¹⁵³⁾.

Mojon ve arkadaşları, prospektif olarak tasarlanmış bir çalışmada muayeneler ve ölçümler esnasında CPAP tedavisi almayan hafif, orta ve ağır OUAS hastası ve sağlıklı kontrol olgularda göz kapağı, konjonktiva ve korneal bulguları araştırmışlardır. Bu çalışmada kontrol grubu ve hafif-orta-ağır OUAS hastaları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı. Gevşek göz kapağı sendromu (GKS) prevalansını, OUAS'lı hastalarda % 28 (49 hastada 14), kontrol grubunda % 3,5 (28 hastada 1) olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada OUAS parametreleri ile gevşek göz kapağı sendromu parametreleri arasındaki korelasyonu da

değerlendirmişler ve AHI'nin göz kapağı distraksiyon mesafesi ve GKS ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır ⁽¹⁸¹⁾.

Culbertson ve Ostler üst göz kapağının gece kendiliğinden ters dönmesi sonucu konjonktivanın mekanik travmaya maruz kaldığını bunun sonucu olarak papiller konjonktivit, konjonktival keratinizasyon ve tarsta elastin kaybı geliştiğini öne sürmüşlerdir Araştırmacılar bu teorilerini, özellikle hastaların yatmayı tercih ettikleri tarafta daha ağır oküler semptomların gözlemlenmesi üzerine dayandırmışlardır ⁽¹⁸³⁾.

Schlotzer-Schrehardt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tarsta ve göz kapağı derisinde elastin miktarında azalmayla birlikte elastolitik enzimlerden matriks metalloproteinaz (MMP) 7 ve 9'un aktivitesinin arttığını göstermişlerdir. Bu aktivite artışından, tekrarlayan mekanik travma ve iskemi reperfüzyon hasarı sorumlu tutulmaktadır. MMP aktivitesindeki artıştan sorumlu tutulan diğer bir neden ise artmış leptin düzeyleridir. Gevşek göz kapağına sıklıkla eşlik eden OUAS sendromunun da şiddetinin leptin seviyeleri ile korelasyon göstermesi hiperleptineminin her iki hastalığın da patogeneğinde rol alabileceğini desteklemektedir ⁽¹⁸⁴⁾.

GKS'de görülen kapak gevşekliğinin değerlendirilmesi için çeşitli kalitatif ve kantitatif yöntemler bildirilmiştir. Liu ve arkadaşları tarafından GKS şiddeti, gevşek kapak yok ise (tarsal konjonktiva görünür değil) grade 0, üst tarsal konjonktivanın 1/3'ünden daha azı görünür ise grade 1 (hafif), 1/3 ile 1/2'si arası görünür ise grade 2 (orta), tarsal konjonktivanın 1/2'sinden fazlası görünür ise grade 3 (ciddi) olarak değerlendirilmiştir ⁽¹⁸⁵⁾. Çalışmamızda GKS tanısı için kalitatif yöntem kullanılmıştır. Sonuç olarak OUAS'lı hastalarda GKS görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksektir. Kapak laksite artışı olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında; laksite artışı olanların boyun kalınlıkları ve apne/hipopne indeksleri anlamlı yüksekken, minimum oksijen saturasyonları anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak vücut kitle indeksi ile kapak laksite artışı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

OUAS hastalarında keratokonus sıklığı, literatürde tartışmalı bir konudur. Mojon ve arkadaşları 44 OUAS hastasından 1 (% 2,3)'inde keratokonus tespit ederken; son yıllarda yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde bu oran % 2,2 olarak bulunmuştur. Son yıllarda yapılan başka çalışmalarda ise bu oran % 18-19,6 gibi belirgin olarak daha yüksek verilmiştir ⁽¹⁸⁷⁾. Çalışmamızın sonuçlarına göre korneanın topografik keratometri değerleri kontrol grubunda ortalama 43,70 dioptri iken çalışma

grubunda ortalama keratometri değeri 43,18 dioptri olarak belirlenmiştir. Bu değerler ile iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda göz kapağı gevşekliğinin OUAS hastalarında daha fazla görüldüğünü saptadık. Kapak gevşekliği tespit ettiğimiz hastalarda OUAS şiddetinin daha fazla olması ile bu iki patolojinin birbiriyle ilişkisi olduğu sonucuna varılabilir.

Yine çalışmamızda OUAS hastalarında kuru göz bulguları yüksek sıklıkta tespit edildi. Yapılan Schirmer, gözyaşı kırılma zamanları hasta grubunda anlamlı derecede düşük, semptomları değerlendiren OSDI skorları ve meibografideki kayıp yüzdeleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda kuru göz tetkiklerinin boyun kalınlığı, apne/hipopne indeksi ve minimum oksijen saturasyonu ile korele olduğu görüldü. Tüm bu tetkikler birbirini tamamlar niteliktedir ve sonucu güçlendirmektedir. OUAS hastalarında kuru göz bulgularının ortaya çıkışı iki farklı mekanizma ile açıklanabilir. Birinci mekanizma; kronik aralıklı hipoksinin proinflamatuvar sitokinlerde artışı ve meibomian bez disfonksiyonuna neden olmasıdır. İkincisi; bu hastaların birçoğunda mevcut olan gevşek göz kapağının oküler yüzeyi yeterince ıslatıp koruyamadığı ve gece mekanik etkiyle açılan kapaklar nedeniyle korneanın mikrotravmalara uğradığı, ayrıca gece uyku sırasında CPAP maskesinin yeterince yerleşmemesi nedeniyle, basınçlı havanın oküler yüzeyi zedeleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamız OUAS hastalarında meibomian bezlerin in vivo olarak morfolojisini görselleştirmek suretiyle meibografi uygulanan ilk çalışmadır.

Çalışmamızda OUAS hastalarında koroid kalınlığı anlamlı derecede düşük saptanmış olup bu durumun OUAS'ta hipoksi ve reperfüzyon episodları, oksidatif stres, inflamasyon, vasküler endotel hasar, damarlarda azalmış NO yanıtı ve ortaya çıkan vazokonstriksiyon koroidal kan akımında azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sigara kullanan hastalar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında koroid kalınlığı ortalamasının kullananlarda kullanmayanlara göre daha düşük olduğunu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük.

Literatürde OUAS ile normal tansiyonu ve primer açık açılı glokom birlikteliği gösterilmişse de çalışmamızda böyle bir birliktelik tespit edilmedi. Çalışma grubunun göz içi basınçları normal sınırlarda olup, retina sinir lifi kalınlıkları da kontrol grubu ile benzer bulundu. Görme alanı tetkikinde hem ortalama sapma, hem de patern standart sapmada anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu durumun OUAS'ta maruz kalınan hipoksiye

bağlı olarak retina sinir liflerinde dem gelişebileceği kantitatif olarak incelme saptanmasa da işlevini yerine getirmeyen aksonlardan dolayı görme alanlarında defekt saptanabileceği düşünölmüştür. Aynı olguların ilerleyen dönemlerde takip edildiğinde, altta yatan fizyopatolojilere bağlı olarak retina sinir liflerinde incelme de görölebileceği, hatta normal tansiyonlu glokom geliştirebileceği öngörölmüştür.

OUAS'ta sıklığı artan bu hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılp nedene yönelik tedaviler geliştirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine OUAS hastalarının göz şikayetleri olmasa dahi potansiyel risklerden ötürü göz poliklinik kontrollerinin yapılması uygun olacaktır.



KAYNAKLAR

1. **Hoffstein V, Szalai JP.** Predictive value of clinical features in diagnosis obstructive sleep apnea. *Sleep* **1993**; 16: 118-22
2. **Kohler M.** Deleterious systemic effects of OSA; how much evidence do we need? *Thorax* **2015**; 70:817–818.
3. **Ömür M, Elez F, Özturan D, Derman S.** *Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve horlama*. Nobel tıp kitapevi **2004**; 143-8.
4. **Faridi O, Park SC, Liebmann JM, Ritch R.** Glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* **2012**; 40:408-19
5. **Chervin RD, Guilleminault C.** Obstructive sleep apnea and related disorders. *Neurol Clin.* **1996**; 14:583–609.
6. **Robert PY, Adenis JP, Tapie P, Melloni B.** Eyelid hyperlaxity and obstructive sleep apnea (O.S.A.) syndrome. *Eur J Ophthalmol.* **1997**; 7:211–21
7. **Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson PA, Lin SC.** Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea – a cross-sectional case-series. *Eye (Lond).* **2008**; 22: 1105–1109
8. **Shiba T, Takahashi M, SatoY, OnodaY, Hori Y, Sugiyama T, Bujo H, Maeno T.** Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol*, **2014**; 157(6):1202–1208.
9. **Wu X, Liu H.** Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome increases glaucoma risk: evidence from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* **2015**; 8:297–303.
10. **Kremmer S, Niederdröing N, Ayertey HD, Steuhl KP, Selbach JM.** Obstructive sleep apnea syndrome, normal tension glaucoma and nCPAP therapy- a short note. *Sleep* **2003**; 26(2): 161–162.
11. **Sophie D.** West, Chris Turnbull. *Eye disorders associated with obstructive sleep apnoea.* **2016**; 22:595–601
12. **Culbertson WW, Ostler HB.** The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* **1981**; 92:568-575.
13. **Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, Chiou AG, Frueh BE, Hess CW, Gugger M, Bassetti C, Boehnke M, Mathis J.** Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology.* **1999**; 106:1182-1185.
14. **Waller EA, Bendel RE, Kaplan J.** Sleep disorders and the eye. *Mayo Clin Proc.* **2008**; 83:1251-1261.
15. **Li J, McGwin G Jr, Vaphiades MS, Owsley C.** Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy and presumed sleep apnoea syndrome screened by the Sleep Apnea scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ). *Br J Ophthalmol.* **2007**; 91:1524-1527.

16. **Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, Mathis J.** High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. **1999**; 106:1009-1012.
17. **İtil O.** Uyku Bozuklukları Sınıflaması ve Tanımlar. Toraks Derneği Merkezi Uyku Bozuklukları Kursu Notları **2002**; 1-3.
18. **Dündar A, Gerek M.** Uyku Apnesi. *Sendrom* **1998**; 6:12-28.
19. **Köktürk O.** Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* **1999**; 47:117-126.
20. **Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI.** Sleep Apnea Syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill Book Company **1998**; 1617-1637.
21. **Badr MS.** Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. *Clin Chest Med* **1998**; 19:21-32.
22. **Fırat H.** Uyku Apne Sendromu. Toraks Derneği 2, *Kış Okulu Notları* **2003**:181-191.
23. **Pouliot Z, Peters M, Neufeld H, Kryger MH.** Using self-reported questionnaire data to prioritize OSA patients for polysomnography. *Sleep* **1997**; 20(3):232-6.
24. **Butkov N.** Polysomnography. In: Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA, editors. *Sleep Medicine*. Canada: Hanley-Belfus; **2002**; p. 650-695.
25. **Mcgregor P, Weitzman ED, Pollack CP.** Polysomnographic recording techniques used for diagnosis of sleep disorders in a sleep disorders center. *Am J EEG Technol* **1987**; 18:107-118.
26. **Whyte KF, Allen MB, Fitzpatrick MF, Douglas NJ.** Accuracy and significance of scoring hypopneas. *Sleep* **1992**; 15(3):257-60.
27. **Ferguson KA, Fleetham JA.** Consequences of sleep-disordered breathing. *Thorax* **1995**; 5:998-1004.
28. **Olson EJ, Moore WR, Morgenthaler TI, Gay PC, Staats BA.** Obstructive sleep apneahypopnea syndrome. *Mayo Clin Proc.* **2003 Dec**; 78(12):1545-52. Review.
29. **Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK.** Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* **2007 Feb 6**; 49(5):565-71.
30. **Parish JM, Somers VK.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* **2004 Aug**; 79(8):1036-46.
31. **Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V.** Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* **2005 Nov 10**; 353(19): 2034-41 .

32. **Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.** Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* **2000 May 11;** 342(19):1378-84.
33. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella** Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension.* **2003 Dec;** 42(6):1206-52.
34. **Pham TT, Perry JD.** Floppy eyelid syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* **2007 Sep;** 18(5):430-3.
35. **Weinreb RN, Khaw PT.** Primary open-angle glaucoma. *Lancet* **2004;** 363:1711-1720.
36. **Crick RP, Vogel R, Newson RB.** The visual field in chronic simple glaucoma and ocular hypertension: its character, progress, relationship to the level of intraocular pressure and response to treatment. *Eye* **1989;** 3:536-546.
37. **Özçetin H.** Glokom Körlüğü. *Göz Tansiyonu, Glokom, Tanısı, Tipleri ve Tedavisi.* Bölüm 10. Editör: Özçetin H, Güven Kitapevi, Bursa **2009,** s:335-338.
38. **Quigley HA.** Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* **1996;** 80:389-393.
39. **Racette L, Wilson MR, Zangwill LM et al.** Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol* **2003;** 48:295-313.
40. **Quigley HA, Vitae S.** Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1997;** 38:83-91.
41. **Yoshida M, Okada E, Mizuki N et al.** Age-specific prevalence of open-angle glaucoma and its relationship to refraction among more than 60.000 asymptomatic Japanese subjects. *J Clin Epidemiol* **2001;** 54:1151-1158.
42. **Mukesh BN, McCarty CA, Rait JL, Taylor HR.** Five-year incidence of open-angle glaucoma: The visual impairment Project. *Ophthalmology* **2002;** 109:1047-1051.
43. **Yalvaç IS.** Glokom Açısından Gözün Embriyoloji, Anatomi ve Fizyolojisi. *Temel Göz Hastalıkları,* Bölüm 35. Editör: Aydın P, Akova YA, Güneş Kitabevi, Ankara 2010, s:457-463.
44. **Flammer J, Orgol S, Costa VP, Orzaks N et al.** The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* **2002;** 21:359-393.
45. **Anderson DR.** Glaucoma, capillaries and pericytes.1. blood flow regulation. *Ophthalmologica* **1996;** 210:257-262.
46. **Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA et al.** Elevated glutamate levels in the vitreous body of human and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol* **1996;** 114: 299-305.

47. **Quigley HA.** Ganglion cell death in glaucoma: pathology recapitulates oncogeny. *Aust NL J Ophthalmol* **1995**; 23:85-91.
48. **Garcia E, Shareef S, Walsh J, Sharma SC.** Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. *Exp Eye Res* **1995**; 61:33-44.
49. **Radtke ND, Cohan BE.** Intraocular pressure measurement in the newborn. *Am J Ophthalmol* **1974**; 78:501-504.
50. **Pensiero S, Da Pozzo S, Perissutti P.** Normal intraocular pressure in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* **1992**; 29:79-84.
51. **Armaly MF.** On the distribution of applanation pressure. I. Statistical features and the effect of age, sex, and family history of glaucoma. *Arch Ophthalmol* **1965**; 73:11-18.
52. **Armaly MF, Krueger DE, Maunder L et al.** Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. *Arch Ophthalmol* **1980**; 98:2163-2171.
53. **Klein BE, Klein R.** Intraocular pressure and cardiovascular risk variables. *Arch ophthalmol* **1981**; 99:837-839.
54. **David R, Livingston D, Luntz MH.** Ocular hypertension: a comparative follow-up of black and white patients. *Br J Ophthalmol* **1978**; 62:676-678.
55. **Leske MC, Connell AM, Wu SY et al.** Risk factors for open angle glaucoma. *The Barbados Eye Study. Arch Ophthalmol* **1995**; 113:918-924.
56. **Leske MC, Connell AM, Wu SY et al.** Distribution of intraocular pressure. *The Barbados Eye Study. Arch Ophthalmol* **1997**; 115:1051-1057.
57. **Cobellero M, Rowlette LL, Borros T.** Altered secretion of a TIGR, MYOC mutant locking the olfactomedin domain. *Biochim Biophys Acta* **2000**; 15:447-460.
58. **Budde WM.** Heredity in primary open angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* **2000**; 11:101-106.
59. **Wu SY, Leske MC.** Associations with intraocular pressure in the Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* **1997**; 115:1572-1576.
60. **Klein BE, Klein R, Linton KL.** Intraocular pressure in an American community. The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1992**; 33:2224-2228.
61. **Johnson DH.** Myocilin and glaucoma: a TIGR by the tail. *Arch Ophthalmol* **2000**; 118:974-978.
62. **Zhou Y, Jian Ge H, Guo Y.** To screen clone and sequence TIGR gene mutation in Chinese patients with primary open angle glaucoma. *Chin J Ophthalmol* **2000**; 36:416-419.
63. **Lee AJ, Saw SM, Gazzard G et al.** Intraocular pressure associations with refractive error and axial length in children. *Br J Ophthalmol* **2004**; 88:5-7.

64. **Nielsen NV.** The prevalence of glaucoma and ocular hypertension in types 1 and 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* **1983**; 61:662-665.
65. **Klein BE, Klein R, Moss SE.** Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* **1997**; 81:743-747.
66. **Barber AJ, Lieth E, Khin SA et al.** Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* **1998**; 102:783-791.
67. **Lopes de Faria JM, Russ H, Costa VP.** Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy. *Br J Ophthalmol* **2002**; 86:725-728.
68. **Kanamori A, Nakamura M, Mukuno H et al.** Diabetes has an additive effect on neural apoptosis in rat retina with chronically elevated intraocular pressure. *Curr Eye Res* **2004**; 28:47-54.
69. **Bupitt CJ, Hodes C, Everitt MG.** Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* **1975**; 59:717-720.
70. **Bonomi L, Marchini G, Maraffa M et al.** Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* **2000**; 107:1287-1293.
71. **Leske MC, Pogdan MJ.** Intraocular pressure, cardiovascular risk variables, and visual field defects. *Am J Epidemiol* **1983**; 118:280-287.
72. **Jantzen JP.** Anesthesia and intraocular pressure. *Anaesthesist* **1988**; 37:458-469.
73. **Jones L, Sung V, Lascaratos G et al.** Intraocular pressures after ketamine and sevoflurane in children with glaucoma undergoing examination under anaesthesia. *Br J Ophthalmol* **2010**; 94:33-35.
74. **Yalvaç I.** Primer Açık Açılı Glukom Tanısı. Türkiye Klinikleri, Oftalmoloji, Glukom Özel Sayısı. Editör: Andaç K, *T Klin J Ophthalmol* **2004**;13:1-12.
75. **Özçetin H.** Glukomda Risk Faktörleri. *Göz Tansiyonu, Glukom, Tanısı, Tipleri ve Tedavisi*, Bölüm 9. Editör: Özçetin H, Güven Kitapevi, Bursa **2009**, s:317-331.
76. **Phelps CD, Corbett JJ.** Migrain and low tension glaucoma: a case central study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1985**; 26:1105-1108.
77. **Corbett JJ, Phelps CD, Eslinger P et al.** The neurologic evaluation of patients with low tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1985**; 26:1101-1104.
78. **Nomura H, Shimokata H, Ando F et al.** Age-related changes in intraocular pressure in a large Japanese population: a cross-sectional and longitudinal study. *Ophthalmology* **1999**; 106:2016-2022.
79. **Mori K, Ando F, Nomura H et al.** Relationship between intraocular pressure and obesity in Japan. *Int J Epidemiol* **2000**; 29:661-666.

80. **Lee JS, Choi YR, Lee JE et al.** Relationship between intraocular pressure and systemic health parameters in the Korean population. *Korean J Ophthalmol* **2002**; 16:13-19.
81. **Harris A, Malinovsky V, Martin B.** Correlates of acute exercise-induced ocular hypotension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **1994**; 35:3852-3857.
82. **Turaçlı ME.** Primer Glokom. *T Klin J Ophthalmol* **1992**; 1:14-22.
83. **Karaküçük SD.** Muayene Yöntemleri. *Temel Göz Hastalıkları*, Bölüm 36. Editör: Aydın P, Akova YA, Güneş Kitabevi, Ankara **2010**, s:465-476.
84. **Özçetin H, Atasoy A.** Göz İçi Basınç Ölçümü ve Tonometreler. *Göz Tansiyonu, Glokom, Tanısı, Tipleri ve Tedavisi*, Bölüm 3. Editör: Özçetin H, Güven Kitabevi, Bursa **2009**, s:55-106.
85. **Goldman H, Schmidt T.** Über applanations tonometrie. *Ophthalmologica* **1957**; 134:221-242.
86. **Schottenstein EM.** Intraocular pressure and tonometry. Edit: Ritch R, Schields MB, Krupin T. *The Glaucomas*, Missouri, Mosby, **1996**; 407-428.
87. **Gloster J.** Tonometry and tomography. *Int Ophthalmol Clin* **1965**; 5:937-951.
88. **Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S.** Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* **1999**; 43(4):293-320.
89. **Badala F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J.** Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol.* **2007**;144(5):724-32.
90. **Phelps CD, Hayreh SS, Montague PR.** Comparison of visual field defects in the low-tension glaucomas with those in the hightension glaucomas. *Am J Ophthalmol.* **1984**; 15:98:823-825.
91. **Quigley HA, Katz J, Derick RJ, et al.** An evaluation of optic disc and nevre fiber layer examination in monitoring progression of early glaucoma damage. *Ophthalmology.* **2003**; 99:19-28.
92. **Quigley HA, Dunkelberger GR, Gren WR.** Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J.Ophthalmol.* **1989**;107:453-464.
93. **Drance SM, Airaksinen PJ, Price M, et al.** The correlation of functional and structural measurements in glaucoma patients and normal subjects. *Am J Ophthalmol.* **1986**;102:612-616.
94. **Heijl A.** The glaucomatous visual field. In: *Glaucoma in the 21st century*. Weinreb RN, Kitazawa Y, Krieglstein GK.: eds. Mosby International Ltd., London. **2000**: 35-42.
95. **Gramer E, Gerlach R, Krieglstein GK, et al.** Topography of early glaucomatous visual field defects in computerized perimetry (in German) *Klin Monatsbl Augenheilkd.* **1982**; 180:515-523.
96. **Foulks GN.** Pharmacological Management of Dry Eye in the Elderly Patient. *Drugs Aging* **2008**; 25: 105–118

97. **Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME.** The Diagnosis and Management of Dry Eye. *Cornea* **2000**; 19: 644–649
98. **Pflugfelder SC.** Antiinflammatory Therapy for Dry Eye. *American Journal of Ophthalmology* **2004**; 137: 337–342
99. **Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK.** Goblet Cell Numbers and Epithelial Proliferation in the Conjunctiva of Patients With Dry Eye Syndrome Treated With Cyclosporine. *Arch Ophthalmol* **2002**; 120: 330–337
100. **Pflugfelder SC, Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME.** Effects of Sequential Artificial Tear and Cyclosporine Emulsion Therapy on Conjunctival Goblet Cell Density and Transforming Growth Factor- β 2 Production. *Cornea* **2008**; 27: 64–69
101. **Kashani S, Mearza A.A.** Uses and safety profile of ciclosporin in ophthalmology. *Expert Opinion on Drug Safety* **2008**; 7: 79–89
102. **Foulks GN.** Topical Cyclosporine for Treatment of Ocular Surface Disease. *Int Ophthalmol Clin.* **2006 Fall**; 46(4):105-122.
103. **Perry HD, Donnenfeld ED.** Topical 0.05% cyclosporin in the treatment of dry eye. *Expert Opinion* **2004**: 2099–2107
104. **Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, Feuer WF, Stern M, Reis BL.** Interleukin- 6 Levels in the Conjunctival Epithelium of Patients with Dry Eye Disease Treated with Cyclosporine Ophthalmic Emulsion. *Cornea* **2000**; 19: 492–496
105. **Argüeso P, Balaram M, Michaud SS, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK.** Decreased Levels of the Goblet Cell Mucin MUC5AC in Tears of Patients with Sjogren Syndrome. *IOVS* **2002**; 43: 1004–1011
106. **Yaylalı V, Ozyurt C.** Comparison of tear function tests and impression cytology with the ocular findings in acne rosacea. *Eur J Ophthalmol.* **2002**; 12: 11–17
107. **Beuerman RW.** Tear film. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, editors. *Cornea*. Philadelphia: Elsevier Mosby, **2005**: 45–51
108. **Tu EY, Rheinstorm S.** Kuru göz. Editör: Baybek T. Yanoff M, Duker JS. *Ophthalmology*. Hayat Tıp Kitapçılık, **2004**; 520–526
109. **Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM.** Quantification of MUC5AC Protein in Human Tears. *Cornea* **2001**; 20: 873–877
110. **Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC.** The Pathology of Dry Eye: The Interaction Between the Ocular Surface and Lacrimal Glands. *Cornea* **1998**; 17: 584–589
111. **Perry HD, Donnenfeld ED.** Dry eye diagnosis and management in 2004. *Current Opinion in Ophthalmology* **2004**; 15: 299–304

112. **Small DS, Acheampong A, Reis B, Stern K, Stewart W, Berdy G et al.** Blood Concentrations of Cyclosporin A During Long-Term Treatment With Cyclosporin A Ophthalmic Emulsions in Patients With Moderate to Severe Dry Eye Disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* **2002**; 18: 411–418
113. **Wilson SE, Stulting RD.** Agreement of Physician Treatment Practices With the International Task Force Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dry Eye Disease. *Cornea* **2007**; 26: 284–289.
114. **Stevenson D, Tauber J, Reis B.** Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* **2000**; 107: 967–974
115. **Moon WJ, Lee HJ, Shin KC, Wee WR, Lee JH, Kim MK.** Short term effects of topical cyclosporine and viscoelastic on the ocular surface in patients with dry eye. *Korean Journal of Ophthalmology* **2007**; 21: 189–194
116. **Wilson SE, Perry HD.** Long term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology* **2007**; 114: 76–79
117. **Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC et al.** Conjunctival T-Cell Subpopulations in Sjogren's and Non-Sjogren's Patients with Dry Eye. *IOVS* **2002**; 43: 2609–2614.
118. **Sall KN, Cohen SM, Christensen MT, Stein JM.** An Evaluation of the Efficacy of a Cyclosporine-Based Dry Eye Therapy When Used With Marketed Artificial Tears as Supportive Therapy in Dry Eye. *Eye & Contact Lens* **2006**; 32: 21–26
119. **Lemp MA.** New strategies in the treatment of dry eye states. *Cornea* **1999**; 18: 625–632.
120. **Barabino S, Rolando M.** Amniotic membrane transplantation elicits goblet cell repopulation after conjunctival reconstruction in a case of severe ocular cicatricial pemphigoid. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* **2003**; 81: 68–71.
121. **Hyon JY, Lee YJ, Yun PY.** Management of Ocular Surface Inflammation in Sjogren Syndrome. *Cornea* **2007**; 26: 13–15.
122. **Albietz JM, Bruce AS.** The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Current Eye Research* **2001**; 22: 8–18.
123. **Perry HD, Carnevale SD, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH.** Efficacy of Commercially Available Topical Cyclosporine A 0.05% in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea* **2006**; 25: 171–175.
124. **Uchiyama E, Aronowicz JD, Butovich IA, McCulley JP.** Pattern of Vital Staining and Its Correlation With Aqueous Tear Deficiency and Meibomian Gland Dropout. *Eye & Contact Lens* **2007**; 33: 177–179.
125. **Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gibson IK.** Analysis of topical cyclosporin treatment of patients with dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* **2000**; 118: 1489–1496.
126. **Pflugfelder SC.** Integrating Restasis into the Management of Dry Eye. *Int Ophthalmol Clin.* **2006**; 46: 101–103.

127. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimmura S, Shimazaki J. Association Between Meibomian Gland Changes and Aging, Sex, or Tear Function. *Cornea* **2006**; 25: 651–655.
128. Cermak JM, Krenzer KL, Sullivan RM, et al. Is complete androgen insensitivity syndrome associated with alterations in the meibomian gland and ocular surface? *Cornea* **2003**; 22: 516–521.
129. Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry eye. *Cornea 2nd Edition*, **2005**; 42: 521–540.
130. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of Ocular Surface Cells in Experimentally Induced Dry Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2003**; 44: 124–129.
131. Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical Cyclosporine Inhibits Conjunctival Epithelial Apoptosis in Experimental Murine Keratoconjunctivitis Sicca. *Cornea* **2005**; 24: 80–85 49.
132. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK. CsA Phase 3 Study Group. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* **2000**; 107: 631–639.
133. Williamson J, Allison M. Effect Of Temperature and Humidity in the Schirmer Tear Test. *Brit. J. Ophthal.* **1967**; 51: 596–598.
134. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/ Industrial Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *The Clao Journal* **1995**; 21: 221–232.
135. Nelson JD, Helms H, Fiscella R, Southwell Y, Hirsch JD. A New Look at Dry Eye Disease and Its Treatment. *Advances In Therapy* **2000**; 17: 84–93.
136. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonnell PJ, Azar DT. Dysfunctional Tear Syndrome. *Cornea* **2006**; 25: 900–907.
137. Serin D, Karshoğlu Ş, Kıyan A, Alagöz GA. Simple Approach to the Repeatability of the Schirmer Test Without Anesthesia Eyes Open or Closed. *Cornea* **2007**; 26: 903–906.
138. Lemp MA. Contact lenses and associated anterior segment disorders: dry eye, blepharitis, and allergy. *Ophthalmol Clin N Am* **2003**; 16: 463–469.
139. Bawazeer AM, Hodge WG. One-Minute Schirmer Test With Anesthesia. *Cornea* **2003**; 22: 285–287.
140. Himebaugh NL, Wright AR, Bradley A, Begley CG, Thibos LN. Use of Retroillumination to Visualize Optical Aberrations Caused by Tear Film Break-Up. *Optometry and Vision Science*, **2003**; 80: 69–78.
141. Cho P, Ho KY, Huang YC, HY Chui, Kwan MC. Comparison of Noninvasive Tear Break-up Time Measurements from Black and White Background Instruments. *Optometry and Vision Science* **2004**; 81: 436–441.

142. **Korb DR, Greiner JV and Herman J.** Comparison of Fluorescein Break-Up Time Measurement Reproducibility Using Standard Fluorescein Strips Versus the Dry Eye Test (DET) Method. *Cornea* **2001**; 20: 811–815.
143. **Bron AJ, Evans VE, Smith JA.** Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests. *Cornea* **2003**; 22: 640–650.
144. **Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols JJ.** Reliability of Grading Lissamine Gren Conjunctival Staining. *Cornea* **2006**; 25: 695–700.
145. **Calonge M, Diebold Y, Sa'ez V, Salamanca AE, Va'zquez GC, Corrales RM. et al.** Impression cytology of the ocular surface: a review. *Experimental Eye Research* **2004**; 78: 457–472.
146. **Soker S.** Impreyon sitolojisi. *Dicle Tip Dergisi* **2007**; 34: 220–225.
147. **Adams GGW, Dilly PN, Kirkness CM.** Monitoring Ocular Disease by Impression Cytology. *Eye* **1988**; 2: 506–516.
148. **McKelvie P.** Ocular Surface Impression Cytology. *Adv Anat Pathol.* **2003**;10: 328–337.
149. **Brignole F, Pisella PC, Jean MS, Goldschild M, Gogue A, Baudouin C.** Flow Cytometric Analysis of Inflammatory Markers in KCS: 6-Month Treatment with Topical Cyclosporin A. *IOVS* **2001**; 42: 90–95.
150. **Zilelioglu G, Hosal BM.** New developments in the diagnosis and treatment of dry eye. *T Klin Oftalmoloji* **2004**; 13: 53–58.
151. **Waller EA, Bendel RE, Kaplan J.** Sleep disorders and the eye. *Mayo Clin Proc.* **2008 Nov**; 83(11):1251-61.
152. **Liu DT, Di Pascuale MA, Sawai J, Gao YY, Tseng SC.** Tear film dynamics in floppy eyelid syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2005 Apr**; 46(4):1188-94.
153. **McNab AA.** Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* **1997 Jun**; 13(2):98-114.
154. **Culbertson WW, Ostler HB.** The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* **1981 Oct**; 92(4): 568-75.
155. **Liu DT, Di Pascuale MA, Sawai J, Gao YY, Tseng SC.** Tear film dynamics in floppy eyelid syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* **2005 Apr**; 46(4):1188-94.
156. **Nickla DL, Wallman J.** The Multifunctional Choroid. *Progress in Retinal and Eye Research.* **2010**; 29(2):144-68.
157. **Weiter JJ, Ernest JT.** Anatomy of the Choroidal Vasculature. *American Journal of Ophthalmology.* **1974**; 78(4):583-90.

158. **Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips Bg, Haynes Wg, Winnicki M, Accurso V, Et Al.** Impairment Of Endothelium-Dependent Vasodilation Of Resistance Vessels Gn Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation*. **2000**;102(21):2607-10.
159. **Jennum P.** Intracranial Pressure And Obstructive Sleep Apnea. *Chest Journal*. **1989**;95(2):279-83.
160. **Strollo PJ, RobertMR.** Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. **1996**; 11:99-104.
161. **Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al.** High prevalance of glaucoma in patients with sleep apnea with syndrome. *Ophthalmology*. **1999**; 106:1009-1012.
162. **Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, Blini M, Andreoli A, Messenio D et al.** Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Glaucoma* **2007**; 16(1):42–46.
163. **Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, Erdogan N, Demirci S, Oner A, Arda H, Gumus K.** Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2008**; 246(1):129-34.
164. **Geyer O, Cohen N, Segev E, Rath EZ, Melamud L, Peled R et al.** The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population. *Am J Ophthalmol* **2003**; 136:1093–1096.
165. **Tracy N, et al.** Variability in hypoxia induced corneal swelling is associated with variability in corneal metabolism and endothelial function. *Eye&Contact lens*. **2003**; 29 (2);117-125.
166. **Koseoglu HI, Kanbay A, Ortak H, Karadag R, Demir O, Demir S, Gunes A, Doruk S.** Effect of obstructive sleep apnea syndrome on corneal thickness. *Int Ophthalmol* **2016**; 36:327-33.
167. **Tapan O, Tapan U, Kilic U.** Effects of Hypoxia on the Eye in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Turkish Sleep Medicine* **2016**; 2:43-47.
168. **Hayreh SS, Jonas JB.** Appearance of the optic disk and retinal nerve fibre layer in atherosclerosis and arterial hypertension: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol* **2000**; 130:91–96.
169. **Kargi SH, Altin R, Koksa M, Kart L, Cinar F, Ugurbar SH et al.** Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye* **2005**; 19(5):575–579.
170. **Jia-Song Wang, Hua-Tao Xie, Ye Jia, and Ming-Chang Zhang.** Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. **2016**; 9(11): 1651–1656.
171. **Ferrandez B, Ferreras A, Calvo P, Abadia B, Marin JM, Pajarin AB.** Assessment of the retinal nerve fiber layer in individuals with obstructive sleep apnea. *BMC Ophthalmol*. **2016 Apr 18**; 16:40.
172. **Shiba T, Takahashi M, Sato Y, Onoda Y, Hori Y, Sugiyama T, et al.** Relationship Between Severity Of Obstructive Sleep Apnea Syndrome And Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *American Journal of Ophthalmology*. **2014**; 157(6):1202-8.

173. **Karalezli A, Eroglu FC, Kivanc T, Dogan R.** Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Int J Ophthalmol* **2014**; 7:1030-4.
174. **Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Intepe YS, Muhafiz E, Gurdal C.** Evaluation of the macular choroidal thickness using spectral optical coherence tomography in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* **2015**; 43:139-44.
175. **Xin C, Wang J, Zhang W, Wang L, Peng X.** Retinal And Choroidal Thickness Evaluation By Sd-Oct İn Adults With Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (Osas). *Eye* **2014**; 28(4):415-21.
176. **Ceylan E, Uludağ G, Tanyıldız B, Aksu N, Kartal B, Ekinci M.** [The effect of smoking on choroidal thickness measured by using spectral domain optical coherence tomography]. *MN Ophthalmol* **2014**;21(3):185-9.
177. **Sızmaç S, Küçükerdönmez C, Pinarci EY, Karalezli A, Canan H, Yilmaz G.** The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* **2013**;97(5):601-4.
178. **Bayhan S, Kırboga K, Bayhan A, Adam M, Muhafiz E, Gürdal C.** Evaluation of the Effects of Chronic Smoking on Choroidal Thickness Measured by Spectral Optical Coherence Tomography. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* **2015**;24(4)
179. **Bozkurt B, İrkeç M.** Kuru gözün fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol Special Topics*. **2013**; 6:1-7.
180. **Acar M, Fırat H, Acar U, Ardic S.** Ocular surface assessment in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep Breath*. **2013**; 17:583-588.
181. **Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, Chiou AG, Frueh BE, Hess CW, Gugger M, Bassetti C, Boehnke M, Mathis J.** Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. **1999 Jun**; 106(6):1182-5.
182. **Karaca EE, Akcam HT, Uzun F, OZDEK S, Ciftci T.** Evaluation of Ocular Surface Health in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Türk J Ophthalmol* **2016**; 46; 3.
183. **Culbertson WW, Ostler HB.** The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol* **1981**;92(4):568-75.
184. **Schlötzer-Schrehardt U, Stojkovic M, Hofmann- Rummelt C, Cursiefen C, Kruse FE, Holbach LM.** The pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology* **2005**;112(4):694-704.
185. **Liu DT, Di Pascuale MA, Sawai J, Gao YY, Tseng SC.** Tear film dynamics in floppy eyelid syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. **2005 Apr**; 46(4):1188-94.
186. **Lin PW, Friedman M, Lin HC, et al.** Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* **2011**;249:585-93.
187. **Saidel MA, Paik JY, Garcia C, Russo P, Cao D, Bouchard C.** Prevalence of sleep apnea syndrome and high-risk characteristics among keratoconus patients. *Cornea* **2012**;31(6):600-3.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ezgi MAVİGÖK
Doğum tarihi ve yeri : 09-08-1988 – ADANA
Medeni Durumu : Evli
Adres : Belediye evleri mah. 84246. Sokak Korukent Sitesi
C Blok 13/25
Telefon : 0 (505) 603 56 28
Faks : -
E.posta : ezgiturkuner@hotmail.com
Mezun Oldugu Tıp Fakültesi : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi :
Görev Yerleri : Birecik Devlet Hastanesi
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz
Hastalıkları AD, Adana
Dernek Üyelikleri : Türk Oftalmoloji Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce
Diğer Hususlar : -