

# Normal Basıncılı Glokom Hastalarında Klinik Özellikler ve Kardiyovasküler Bulguların Glokomun Progresyonu Üzerine Olan Etkisi\*

## The Characteristics of Patients with Normal-Tension Glaucoma and the Effect of the Cardiovascular Findings on the Progression of the Glaucoma

Fatma ÇORAK EROĞLU<sup>1</sup>, Sirel GÜR GÜNGÖR<sup>2</sup>, Yusuf GÜNEŞ<sup>2</sup>, Ahmet AKMAN<sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Normal basıncılı glokom tanısı ile takip edilen olguların klinik özelliklerini ve kardiyovasküler bulguların glokomun progresyonu üzerine olan etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Tipik glokomatöz optik disk ve/veya görme alanı değişikliği olan ve göz içi basıncı >21 mmHg olarak saptanmamış, topikal medikasyon ile tedavi edilmiş normal basıncılı glokomu bulunan 40 hastanın (25 kadın, 15 erkek) 80 gözüne ait medikal bilgiler incelendi. Normal basıncılı glokomdaki progresyon yapısal (optik disk ve retina sinir lifi tabakası) ve fonksiyonel (görme alanı) olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Ortalama takip süresi 5.1±4.06 yıldır ve 40 hastanın 15'inde (%37.5) normal basıncılı glokomda progresyon saptandı. Yirmi beş stabil hasta (%62.5) mevcuttu. Ortalama göz içi basıncının progresyon gösteren grupta (14.53±3.27 mmHg) stabil gruba (14.18±2.94 mmHg) göre daha yüksek olduğu; ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p=0.638). Optik disk, progresyon gösteren grupta (2.16±0.25µm) stabil gruba (1.99±0.39 µm) göre daha büyüktü (p=0.05). Yaş, santral kornea kalınlığı, görme alanı bulguları ve retina sinir lifi tabakası kalınlığı açısından progresyon gösteren olgular ile stabil olgular benzerdi (p>0.05). Progresyon gösteren grupta diyastolik kan basıncındaki dalgalanmanın stabil gruba göre anlamlı derecede fazla olduğu (p=0.041); ayrıca gece diyastolik kan basıncı değerlerinin stabil gruptan anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (p=0.032).

**Sonuç:** Progresyon gösteren ve stabil hastalar arasında göz içi basıncı düzeyi ve görme alanı sonuçları benzer olmasına rağmen, özellikle takiplerinde progresyon saptanan normal basıncılı glokom hastalarında kardiyovasküler sistemik inceleme akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Normal basıncılı glokom, progresyon, risk faktörleri, kardiyovasküler bulgular.

### ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the clinical characteristics of patients with normal-tension glaucoma and the effect of the cardiovascular findings on the progression of the glaucoma.

**Materials and Methods:** The medical records of 80 eyes of 40 normal-tension glaucoma patients (25 women, 15 men) with typical glaucomatous optic disc and/or visual field changes and no recorded intraocular pressure >21 mmHg, who were treated with topical medications, were reviewed. Normal-tension glaucoma progression was defined by either structural (optic disc or retinal nerve fibre layer) or functional (visual field) deterioration.

**Results:** The average follow-up period was 5.1±4.06 years, and 15 of 40 patients (37.5%) showed the normal-tension glaucoma progression. There were 25 stable patients (62.5%). Mean intraocular pressure measured higher in the progressed patients (14.53±3.27 mmHg) than stable patients (14.18±2.94 mmHg), but it was not statistically different between the groups (p=0.638). The disc size was bigger in progressed patients (2.16±0.25 µm) than stable patients (1.99±0.39 µm), (p=0.05). The age, central corneal thickness, visual field examination findings and the mean retinal nerve fiber layer at the initial examination were similar between progressed and stable patients (p>0.05). The diastolic fluctuations in progressed patients was higher than stable group (p=0.041) and progressed patients' diastolic blood pressure measures at night were lower than stable patients (p=0.032).

**Conclusion:** Despite relatively similar intraocular pressure and visual field examination findings between progressed and stable patients, cardiovascular systemic examination should be kept in mind in the cases with normal-tension glaucoma when especially progression of the disease occur in their follow ups.

**Key Words:** Normal-tension glaucoma, progression, risk factor, cardiovascular findings.

\*Bu çalışma 7-11 Haziran 2014 tarihinde "11. European Glaucoma Society Congress"de sunulmuştur.

1- M.D, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY  
CORAK EROGLU F., dr\_fatoscorak@hotmail.com

2- M.D, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY  
GUR GUNGOR S., sirelgur@yahoo.com  
GUNES Y., yusufgunes@yahoo.com

3- M.D. Professor, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Ankara/TURKEY  
AKMAN A., ahmetakman@hotmail.com

Geliş Tarihi - Received: 25.06.2014

Kabul Tarihi - Accepted: 12.09.2014

Glo-Kat 2015;10:84-90

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D, Fatma CORAK EROGLU  
Baskent University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Konya/TURKEY

Phone: +90 332 257 06 06

E-mail: dr\_fatoscorak@hotmail.com

## GİRİŞ

Glokom dünyada özellikle orta ve ileri yaş popülasyonunda geri dönüşü olmayan görme kaybının başlıca nedenlerinden birisidir. Uzun yıllar hastalığın tanımlanmasında en önemli koşulun artmış göz içi basıncı (GİB) olduğu düşünülmüş; ancak GİB'nde artış olmaksızın glokom gelişebilebileğinin anlaşılması ile normal basınçlı glokom (NBG) tablosu tanımlanmıştır.<sup>1</sup> NBG, tedavisiz olarak GİB'in günün tüm saatlerinde 21 mmHg'nin altında olmasına rağmen, ilerleyici optik sinir hasarı ve görme alanı (GA) kaybı ile karakterize açık açılı bir glokomdur.<sup>2</sup> NBG'da ortaya çıkan optik nöropatinin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, GİB'e ilaveten, optik sinir başında beslenme yetersizliğine yol açan vasküler faktörlerin patogenezi ve progresyondan sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>3,4</sup> NBG olgularında Reynoud hastalığı ve migren gibi vazospastik hastalıklar ile noktörmal hipotansiyon ve aterosklerozun daha sık görülmesi ve NBG'un kardiovasküler hastalıklar ve hareketsiz yaşam tarzı ile olan birlikteliği oldukça çarpıcıdır.<sup>5,6</sup> Pek çok çalışmada NBG ile sistemik kan basıncı arasındaki ilişki ortaya konulmuş olup, özellikle noktörmal hipotansiyonun NBG olgularında daha fazla görüldüğü ve noktörmal hipotansiyona neden olan antihipertansif ilaçların, glokom hastalarında GA hasarında ilerlemeye neden olduğu bildirilmiştir.<sup>7,8</sup>

NBG hastalarında GİB normal olduğu ve görme keskinlikleri uzun süre etkilenmediği için tanı sıklıkla ileri evrelerde konulabilmektedir. Tanı konduğu zaman birçok olguda ciddi derecede görme kaybına neden olması ve gelişen hasarın geri dönüşümsüz olması erken tanıyı ve progresyon takibini önemli kılmaktadır.<sup>9</sup> GİB, santral kornea kalınlığı (SKK), disk hemorajisi, disk büyüklüğü, beta-zon peripapiler atrofi ve oküler perfüzyon basıncı NBG'da progresyondan sorumlu tutulmuş olan risk faktörleridir.<sup>9-13</sup> Bu risk faktörleri arasında progresyonu durdurmak için müdahale edilebilecek tek parametre GİB'dir. Bu nedenle NBG tedavisinde ana hedef mevcut GİB'nin düşürülmesidir.<sup>9</sup> Ancak hedef GİB'na ulaşılması her zaman glokomun progresyonunu engellememektedir.<sup>14</sup> Çeşitli çalışmalarda, bazı hastalarda hedef GİB'e ulaşılmış olmasına rağmen glokomun progresyon gösterdiği; bazı hastalarda ise tedavi olmamalarına rağmen progresyon gelişmediği bildirilmiştir.<sup>9,14-16</sup>

Çalışmamızın amacı NBG tanısı ile takip edilen hastaların klinik özelliklerinin belirlenmesi, progresyonu etkileyen risk faktörlerinin saptanması ve kardiovasküler bulguların glokomun progresyonu üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu onayı alındıktan sonra Helsinki Bildirgesi kurallarına uygun şekilde ve hastalardan aydınlatılmış onam formları alınarak yürütüldü. Aralık 1998 ile Haziran 2013 tarihleri arasında Glokom Birimi tarafından takibi yapılmış olan NBG olgularının verileri taranarak, çalışma kriterlerine uygun olan, medikal glokom tedavisi almakta olan 40 NTG olgusunun 80 gözü çalışmaya dahil edildi.

### Hastalar aşağıdaki ölçütlere uygun olarak çalışmaya dahil edildi:

- Hastaların 30-70 yaş arasında olması.
- Düzeltilmiş görme keskinliğinin 0.7 ve üstü düzeyde olması.
- Refraksiyon kusurunun  $\pm 4$  diyoptriden büyük olmaması.
- Normal ön açı anatomisinin mevcut olması.
- Hafif nükleer sklerozdan fazla kataraktın ve ortam opasitesinin olmaması.
- Retinopatiye neden olabilecek sistemik veya oküler hastalıkların olmaması.
- Görme alanını etkileyebilecek kapak hastalıklarının olmaması.
- Görme alanını etkilediği bilinen ilaçların kullanılmaması.
- Hastaların takipleri esnasında GİB'in 21 mmHg üzerinde olmaması.
- Ambulatuvar kan basıncı uygulandığı esnada arteriyel kan basıncını etkileyecek bir tedavi almıyor olması.
- Yapılan görme alanı testlerinin güvenilirlik kriterlerine uygun olması.
- Çekilen optik koherens tomografi (OKT) tetkiklerinde sinyal gücünün 5/10 ve üzerinde olması.

Tüm olguların dosyalarından detaylı tıbbi öyküleri, Snellen eşeli ile görme keskinliği, refraksiyon değerleri, applanasyon tonometrisi ile yapılan GİB ölçümleri, ultrasonik pakimetri ile belirlenmiş SKK değerleri, biyomikroskop altında ön segment bulguları, dilate fundus muayenesi ve üç aynalı Goldmann lensi kullanılarak yapılan iridokorneal açı değerlendirilmesini içeren tam oftalmolojik muayeneye ait veriler incelenerek kaydedildi. Glokom takiplerinin bir parçası olan (SITA- Swedish Interactive Threshold Algorithm) 30-2 eşik görme alanı testi (Humphrey Field

Analyzer III, Model 750 I) ve peripapiller-optik sinir başı (OSB) OKT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) testlerinin sonuçları değerlendirildi. Ek olarak 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı değerleri hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı.

Humphrey perimetrisi (Humphrey Field Analyzer III, Model 750 I) ile santral 30:2 eşik test programı kullanılarak GA testi yapıldı. Hastaların GA testini gerekiyorsa yakın tashihli olarak yapılması sağlandı. Görme alanı muayenesinde %20'den az fiksasyon kaybı, %30'dan az yanlış pozitif/yanlış negatif değerler, güvenilir olarak değerlendirildi. Güvenilirliği düşük veya başka patolojilere bağlı görme alanı kaybı mevcut olgulara ait testler çalışma kapsamına alınmadı. Görme alanlarının değerlendirilmesinde Humphrey Statpac istatistik programının ortalama sapma (MD) ve patern standart deviyasyon (PSD) verileri kullanıldı.

Cirrus HD-OKT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) cihazı ile disk etrafından 3.4 mm çaplı dairesel alanı taranarak sinir lifi tabakası kalınlık (RSLT) ve OSB analizi yapıldı. Sinyal gücü 5/10 ve üzeri olan görüntüler değerlendirmeye alındı. Bu analiz yöntemi ile bütün gözler için hem ortalama hem de dört kadrana (süperior, nazal, inferior, temporal) ait sinir lifi kalınlıkları mikrometre ( $\mu\text{m}$ ) değerinde otomatik olarak hesaplanabilmektedir. Ayrıca ortalama optik disk çukurluk disk (C/D) oranı, vertikal C/D oranı, rim alanı ve çukur hacmi gibi glokomda önemi olan diğer değerlere de ulaşabilmektedir. RSLT kalınlık ölçümü için "Optic Disc Cube 200x200" yöntemi kullanıldı. Alt, üst, nazal ve temporal kadrantlardaki RSLT kalınlıkları ile ortalama RSLT kalınlığı değerlendirilmeye alındı. OSB ölçümleri için, hızlı optik disk çekim yöntemi kullanılarak rim alanı, çukur hacmi, ortalama C/D ve vertikal C/D alan oranı değerlendirildi. Tüm bu değerler retrospektif olarak taranarak uygun görülen veriler çalışma kapsamına alındı.

NBG'da progresyon, optik disk ve RSLT değerlendirilmesi ile yapısal; GA'da saptanan değişikliklerin değerlendirilmesi ile fonksiyonel olarak değerlendirildi. Optik diskteki progresif değişiklikler stereoskopik optik disk fotoğrafı kullanılarak değerlendirildi. Nöretinal rimde incelleme ya da çentiklenme, optik disk çukurluk konturunda değişiklik, disk damarlarında değişiklik ve C/D oranında artış saptanması progresyon göstergesi olarak kabul edildi. RSLT'deki progresyon ise seri red-free fundus fotoğrafı çekilerek değerlendirildi. RSLT'de saptanan defektin kalınlığında ya da derinliğinde artış olması ve yeni RSLT defekti saptanması progresyon göstergesi olarak kabul edildi.<sup>17</sup> GA progresyonunu saptamak için Guided Progression Analysis (GPA) software programı kullanıldı (Humphrey Field Analyzer, Carl Zeiss Meditec, Inc.).<sup>18,19</sup> Bunun için en az 3 GA testi yapılarak bunlardan iki tanesi referans test olarak kullanıldı ve daha sonra yapılan testler referans test ile karşılaştırılarak progresyon olup olmadığı tespit edildi.

Referans testin patern deviyasyonuna göre ardışık iki testte 3 veya daha fazla noktada belirgin bozulma "muhtemel progresyon"; ardışık üç testte 3 veya daha fazla noktada belirgin bozulma ise "olası progresyon" olarak değerlendirildi. Optik disk ve RSLT değişiklikleri 2 farklı tecrübeli glokom uzmanı (SG, AA) tarafından değerlendirildi.

NBG tanısı ile takip edilmiş hastalara ait Del Mar Reynolds Medical Blood Pressure Monitor (Spacelabs Medical Inc./Issaquah WA) ile ölçülmüş 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı değerleri hasta dosyalarından retrospektif olarak tarandı. Alınan kan basıncı değerlerinin gece (08:00-22:59), gündüz (23:00-07:59) ve erken gündüz (08:00-12:00) olarak günün belli saat aralıklarındaki ortalamaları ayrı ayrı değerlendirildi. Gece ve gündüz ölçülen değerler; ortalama sistolik, ortalama diyastolik, ortalama arteriyel kan basıncı değerleri, zaman aralığı içerisindeki en düşük sistolik ve diyastolik değerler ile en yüksek sistolik ve diyastolik değerler belirlendi. 24 saatlik periyoda ait ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ve ortalama kan basıncı değerleri incelendi. Ayrıca gündüz ölçülen sistolik kan basıncı değerlerinin 140 mmHg ve üzerinde tespit edilenlerinin yüzde olarak değeri ve diyastolik kan basıncı değerlerinin 90 mmHg ve üzerinde tespit edilenlerinin yüzde olarak değeri incelendi. Gece ölçülen kan basıncı değerleri içinde benzer şekilde sistolik kan basıncı için 125 mmHg ve üzeri, diyastolik kan basınçları için ise 80 mmHg ve üzeri değerlerin yüzde olarak karşılıkları incelendi. Son olarak gündüz ortalama sistolik kan basıncı değerleri ile gece ölçülen diyastolik kan basıncı değerleri arasındaki farkların yüzdesi kaydedildi.

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS v.16.0 programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, median ve minimum-maksimum değerler ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Grup içi karşılaştırmalarında değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için ki-kare testi ve student- t testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Başvuru anı ve son kontrol değerleri arasındaki farklılıklar ise Wilcoxon testi ile incelendi. Sonuçlar için % 95'lik güven aralığında;  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 25'i kadın 15'i erkek toplam 40 NBG olgusunun ortalama takip süresi  $5.1 \pm 4.06$  yıl olup, bu süre içinde hastaların 15'inde (%37.5) glokomda progresyon izlenirken, 25 hastanın (%62.5) progresyon göstermediği saptandı. Progresyon gösteren grup ile stabil grup arasında ortalama takip süresi, yaş,

**Tablo 1:** Progresyon gösteren grup ve stabil grup arasındaki yapısal özelliklerin karşılaştırılması.

	Progresyon gösteren grup (n=15)	Stabil grup (n=25)	P
Yaş	55.6±9.3	58.2±11.5	0.55*
Santral kornea kalınlığı (µm)	550.5±30.4	562.8±33.8	0.43*
Disk büyüklüğü (µm)	2.16±0.25	1.99± 0.39	0.05*
Ortalama GİB (mmHg) (tedavi ile)	14.53±3.27	14.18±2.94	0.63*
Cinsiyet (erkek/kadın)	5/10	7/18	0.56 <sup>Y</sup>
HT (%)	15.0	13.3	0.43 <sup>Y</sup>
DM (%)	7.5	6.6	0.26 <sup>Y</sup>
Takip süresi (ay)	77.8±7.9	52.2±8.7	0.52*
Refraksiyon (dioptri)	-2.5±2.2	-3.0±2.7	0.45*
Optik disk hemorajisi	2	0	0.04 <sup>Y</sup>

GİB; Göz İçi Basıncı, \* Student's t-test, <sup>Y</sup>Ki- kare testi.

santral kornea kalınlığı, cinsiyet, refraksiyon kusuru, hipertansiyon (HT) ve diabetes (DM) varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmazken, progresyon gösteren hastalarda optik disk hemorajisinin daha yaygın olduğu (p=0.04) saptandı. Disk büyüklükleri karşılaştırıldığında, progresyon gösteren grupta (2.16±0.25 µm) disk büyüklüğünün stabil gruptan (1.99± 0.39 µm) istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük olduğu tespit edildi (p=0.05). Ortalama GİB progresyon gösteren grupta 14.53±3.27 mmHg; progresyon göstermeyen grupta ise 14.18±2.94 mmHg olarak saptanmış olup; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.638). Progresyon gösteren grup ve stabil grubun yapısal özellikleri tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Hastaların başlangıç muayenelerinde saptanan görme alanı global indis değerleri (MD-PSD), optik sinir C/D oranı ve ortalama RSLT değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Yapılan ilk ve son muayenede elde edilen görme alanı global indis değerleri (MD-PSD), optik sinir C/D oranı ve orta-

lama RSLT değerleri tablo 2'de gösterilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı verileri karşılaştırıldığında, ortalama sistolik kan basıncı, ortalama diyastolik kan basıncı, toplam ortalama kan basıncı (Mean Arteriel Blood Pressure, MABP) değerleri ile gündüz ölçülen ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, MABP, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerindeki dalgalanmalar, sistolik değeri 140 mmHg ve üzerinde olanların yüzdesi, diyastolik kan basıncı değeri 90 mmHg ve üzerinde olanların yüzdesi, en düşük sistolik ve diyastolik kan basınçları ile en yüksek sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından progresyon grup ile stabil grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (p>0.05). Gece yapılan ölçümlerde ise diyastolik kan basıncında meydana gelen dalgalanmaların progresyon gösteren grupta stabil gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu (p=0.041) ve gece saptanan diyastolik basıncın progresyon gösteren grupta stabil gruptan anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (p=0.032, Tablo 3).

**Tablo 2:** Progresyon gösteren ve göstermeyen hastaların ilk ve son muayenelerinde elde edilen fonksiyonel ölçümlerin karşılaştırılması.

	Progresyon gösteren grup (n=15)	Stabil grup (n=25)	P*
İlk muayene			
MD (desibel)	-2.6±2.6	-1.2±2.4	0.44
PSD (desibel)	3.2±2.4	2.7±3.0	0.53
Cup/Disk	0.62±0.14	0.61±0.12	0.54
Ortalama RSLT	81.1±14.8	76.3±9.5	0.67
Son muayene			
MD (desibel)	-7.6±2.6	-1.2±2.4	0.004
PSD (desibel)	5.6±4.6	2.7±3.0	0.002
Cup/Disk	0.51±0.34	0.60±0.67	0.03
Ortalama RSLT	76.8±14.0	75.8±8.9	0.56

RSLT; Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı, MD; Ortalama deviasyon, PSD; Patent Standart Sapma, \*Student's t-test.

**Tablo 3:** Progresyon gösteren hastalar ile stabil hastalar arasında 24 saat ambliuatar kan basıncının karşılaştırılması.

	Progresyon gösteren grup	Stabil grup	P
	Mean±SD	Mean±SD	
Ortalama Sistolik KB	116.6±11.4	122.2±14.2	0.098
Ortalama Diyastolik KB	66±7.6	66.6±10.3	0.792
MABP	83.4±7.9	85.3±9.8	0.415
Gündüz Ortalama Sistolik KB	119.1±12.1	124.5±13.8	0.117
Gündüz Ortalama Diyastolik KB	67.9±8.2	68.8±10.1	0.731
Gündüz Sistolik SD	11.4±2.9	12±3.3	0.669
Gündüz Diyastolik SD	7.9±2.4	8.5±2.7	0.417
Gündüz MABP	85.4±8.6	87.2±9.9	0.097
Gündüz Sistolik>140	%11.3	%20.1	0.111
Gündüz Diyastolik>90	%3.4	%6.1	0.308
Gündüz Minimum Sistolik	97.7±9.9	152.9±19	0.142
Gündüz Minimum Diyastolik	85.2±13	88.4±16	0.391
Gündüz Maksimum Sistolik	145.5±17.7	152.9±19	0.127
Gündüz Maksimum Diyastolik	85.2±13	88.3±16	0.412
Gece Ortalama Sistolik KB	109.8±12.1	116.6±16.2	0.104
Gece Ortalama Diyastolik KB	60.8±7.2	61.2±10.3	0.872
Gece Sistolik SD	9.9±3.7	11.9±4.3	0.103
Gece Diyastolik SD	7.1±2.8	8.7±2.6	0.041
Gece MABP	77.6±7.7	79.7±10.8	0.387
Gece Sistolik>125	%18.7	%31.1	0.126
Gece Diyastolik>80	%3.3	%12.1	0.019
Gece Minimum Sistolik	95±10.3	130.9±28.2	0.097
Gece Minimum Diyastolik	71.4±8.6	76.1±13.5	0.032
Gece Maksimum Sistolik	126.2±16.4	130.9±28.2	0.443
Gece Maksimum Diyastolik	71.4±8.6	76.1±13.5	0.116
Erken Gündüz Ortalama Sistolik	117.8±15.7	126.7±20.1	0.120
Erken Gündüz Ortalama Diyastolik	69.3±10.1	69.3±14.1	0.995

KB; Kan Basıncı, MABP; Ortalama Arteriyel Kan Basıncı, SD; Standart Deviyasyon.

## TARTIŞMA

Glokom ile ilişkilendirilmiş olan risk faktörleri arasında müdahale edilebilen tek parametre olması nedeniyle, günlük pratikte mevcut GİB'nı düşürmek glokom tedavisinin ana hedefidir. Ancak NBG'da normal sınırlarda saptanan GİB'na rağmen progresyon saptanması, progresyonda rol oynayabilecek diğer risk faktörlerinin araştırılmasını gerekli kılmıştır.<sup>9,14-16</sup>

Klinik olarak optik sinir başı çukurluğunda artış ve görme alanında karakteristik kayıp ile tanımlanan glokom, retina gangliyon hücrelerinde ve gliyal dokuda harabiyet ile karakterizedir. Glokomda meydana gelen sinir lifi harabiyeti ve gangliyon hücre kaybı, tek bir mekanizma ile açıklanamayacak kadar çok faktörün bir arada rol aldığı bir dizi karmaşık olaydan oluşmaktadır.<sup>18,19</sup> Günlük pratikte GİB yüksekliği glokomatöz optik sinir hasarının ana nedeni olarak kabul görse de, klinik gözlem ve çalışmalarla optik

sinir başının kan akımında azalma, oküler perfüzyon bozukluğu ya da otoregülasyon bozukluğu şeklindeki vasküler faktörlerin glokomatöz hasarın oluşmasında ve ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>3-9</sup> NBG'da gelişen optik nöropati gelişiminde etkili olan faktörler konusunda yapılmış olan çalışmaların büyük bir kısmı bizi optik sinir başı kan akımı değişimlerine götürmektedir. Optik sinir başının kan akımı sistolik ve diyastolik kan basıncı, GİB, vasküler direnç ve otoregülasyon mekanizmalarına bağlı olarak değişmektedir. Kanın viskozitesi ve pıhtılaşma özellikleri de doku perfüzyonunu etkilemektedir.<sup>7</sup> Ayrıca optik sinir başını besleyen damarlardaki spazmın optik sinirde glokomatöz değişikliklere neden olabileceği uzun zamandır bilinmektedir. Migren ve Reynoud fenomeni gibi vazospastik hastalıklar ile NGT arasındaki ilişki bir çok çalışmada vurgulanmıştır.<sup>6,20</sup> Goldberg ve ark.,<sup>21</sup> kardiyovasküler hastalıklar ve

hareketsiz hayat tarzı ile NBG arasındaki ilişkiyi vurgulayarak damarsal faktörlerin hastalık patogenezindeki önemine değinmiştir. Buna ilaveten hasarlı otoregülasyon mekanizması da tek başına veya diğer faktörlerle birlikte iskemiye yol açabilmekte ve bunun sonucunda basınç yüksekliliği gelişmeksizin optik sinirde hasar oluşabilmektedir.<sup>19</sup>

NBG patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, normal GİB ve ilerleyen optik nöropatiyi açıklamak için fizyopatolojisinde vasküler yetersizliğin olduğunu öne süren teoriler ortaya atılmıştır. Buna göre optik sinirde gelişen glokomatöz hasarların hemodinamik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>7,19-21</sup> Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde gece tespit edilen düşüşler bu teorilerden birisidir. Graham ve ark.,<sup>22</sup> arteriyel kan basıncında geceleri görülen düşmelerin periferik kan dolaşımını düşürerek optik sinir hasarında rol oynadığını ve periferik vasküler basıncındaki azalmanın özellikle NBG hastalarda daha ön plana çıktığını bildirmişlerdir. Yazıcı ve ark.,<sup>23</sup> NBG hastalarında gece kan basıncı değerlerindeki düşüşlerin daha sık ve daha derin olduğunu, özellikle sistolik kan basıncındaki 90 mmHg ve altındaki değerlerin NGT olgularında daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinde gündüz elde edilen tüm değerlerin iki grup arasında anlamlı fark göstermediği, ancak gece kaydedilen ölçümlerde progresyon gösteren hastalarda noktürnal diyastolik kan basıncının anlamlı derece düşük olduğu saptandı. Gece saptanan kan basıncı düşmelerinin görme alanı defektine olan etkisinin araştırıldığı pek çok çalışmada, çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, ilerleyici görme alanı defekti olan glokom hastalarında saptanan gece kan basıncı düşmelerinin, görme alanı stabil olan glokom hastalarına göre daha fazla ve derin olduğu gösterilmiştir.<sup>22,24,25</sup> Araştırmacılar, GİB normal olsa bile azalmış arteriyel basınç nedeni ile optik sinirin ince laminer demetlerinde bulunan ve daha az korunaklı olan ince duvarlı kapillerlerde kan akımında değişimler olduğunu; böylece optik sinir perfüzyon basıncının düştüğünü ve bunun doku beslenmesini olumsuz şekilde etkilediğini bildirmişlerdir. Bu nedenle sistemik hipotansiyonun, perfüzyon basıncını ve kan akımını azaltarak oküler yapıların beslenmesini bozarak glokomda progresyondan sorumlu olabilecek önemli bir faktör olduğu düşünülmüştür.<sup>26,27</sup>

Glokom progresyonun izlenmesinde optik sinir başını yapısal özellikleri de büyük önem taşımaktadır. Optik sinir başının topografik yapısını kendini oluşturan sinir lifi aksonlarının sayısı, boyutları ve yerleşimleri belirler. Geniş optik disklerde daha çok optik sinir lifi bulunmaktadır.<sup>28</sup> Geniş optik disklerin sinir lifi daha az olan küçük optik disklere göre

glokomatöz hasara daha dirençli olduğu düşünülse de, araştırmalarda bunun tersi gösterilmiştir. Çalışmamızda da progresyon gösteren grupta optik diskin stabil gruba göre anlamlı derecede büyük olduğu tespit edildi. Bunun nedeni disk ebadının büyümesinin hastaya getireceği biyomekanik dezavantaj ile açıklanabilir. Büyük disklerde daha uzun olan perfüzyon alanları diskin laminer ve prelaminer bölgesinin lokalize hipoperfüzyondan daha çok etkilenmesine sebep olmaktadır. Chi ve ark.,<sup>29</sup> büyük optik disklerin lamina kribrozalarının yüksek GİB varlığında daha fazla yer değişimine maruz kaldıklarını ve herhangi bir GİB seviyesinde optik disk ebadının glokomatöz hasar gelişmesi açısından önemli bir belirleyici faktör olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, progresyonu etkileyebilecek faktörler arasında olan yaş, SKK ve optik disk hemorajisi mevcudiyeti de incelenmiştir. Yaşın ilerlemesi ile retina sinir lifi tabakasında değişiklikler meydana geldiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda yaşın artması ile birlikte retina sinir lifi tabakası kalınlığında azalma olduğunu gözlenmiştir.<sup>30,31</sup> Bizim çalışmamızda progresyon ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Glokom progresyonu ile SKK arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda farklı şekilde bildirilmiştir. Leske ve ark.,<sup>32</sup> progresyon oranının ince SKK bulunan olgularda daha yüksek olduğunu, Weiske ve ark.,<sup>33</sup> ise SKK'daki incelmeye glokomun progresyonuna etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise NGT hastalarında glokom progresyonu ile SKK arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Disk hemorajisinin progresyon üzerine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, disk hemorajisi bulunan olgularda olanlarda GA kaybı oranını yüksek olduğu ve GA progresyonu için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>34,35</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde, disk hemorajisi varlığı glokom progresyonu için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Ancak, disk hemorajisi varlığının farklı gözlemciler tarafından yapılan subjektif muayene bulgularına dayalı olarak saptanıyor olması unutulmamalıdır.

Çalışmamızda medikal tedavi altında normal GİB'na sahip olmalarına rağmen progresyon gösteren olgularda, optik disk büyüklüğü, disk hemorajisi varlığı, düşük noktürnal diyastolik basınç değerleri ile diyastolik basınçta meydana gelen dalgalanmaların progresyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunlar arasında müdahale edilebilecek tek parametre arteriyel kan basıncıdır. Bu nedenle GİB değerleri normal sınırlarda olsa bile, optik sinir başının perfüzyonunu bozacak kan basıncı düşüşleri olabileceğinden Holter ile 24 saatlik arteriyel kan basıncı takibinin yapılmasının bu hastalarda önemli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda benzer GİB ve GA sonuçlarına rağmen progresyon gösteren NGT olgularında noktürnal hipotansiyonun daha sık olduğu gözlenmiştir. Günlük pratikte medikal tedavi ile kontrol altında olan GİB değerlerine rağmen progresyon gösteren olgularda sistemik kan basıncı değerlerinin araştırılması ve bir risk faktörü olarak noktürnal hipotansiyonun akılda tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Stewart WC . Clinical practice of glaucoma. SLACK, Inc., Thorofare 1990;73:141-4.
2. Tanna AP, Krupin T. Normal-Tension Glaucoma. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA & Crowston JG : Glaucoma, Philadelphia, Saunders 2009;361-6.
3. Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog Retin Eye Res 2002;21:359-93.
4. Cioffi GA. Three common assumptions about ocular blood flow and glaucoma. Surv Ophthalmol 2001;45:325-31.
5. Özer A, Yıldırım N, Erol N ve ark. Normotansif glokom hastalarında noktürnal arteriyel hipotansiyon varlığı. T Oft Gaz 1999;29:399-405.
6. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. Br J Ophthalmol 1998;82:862-70.
7. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. Am J Ophthalmol 1994;117:603-24.
8. Meyer JH, Brandt-Dohrn J, Funk J. Twenty four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. Br J Ophthalmol 1996;80:864-7.
9. Drance S, Anderson DR, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2001;131:699-708.
10. Morad Y, Sharon E, Hefetz L, et al. Corneal thickness and curvature in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998;125:164-8.
11. Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, et al. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2000;129:707-14.
12. Tomita G, Nyman K, Raitta C, et al. Interocular asymmetry of optic disc size and its relevance to visual field loss in normal-tension glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1994;32:290-6.
13. Sung KR, Lee S, Park SB, et al. Twenty-four hour ocular perfusion pressure fluctuation and risk of normal-tension glaucoma progression. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:5266-74.
14. Gliklich RE, Steinmann WC, Spaeth GL. Visual field change in low-tension glaucoma over a five-year follow-up. Ophthalmology 1989;96:316-20.
15. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Natural history of normal-tension glaucoma. Ophthalmology 2001;108:247-53.
16. Collaborative NTG Study Group. The effectiveness of IOP reduction in the treatment of NGT. Am J Ophthalmol 1998;126:498-505.
17. Kim M, Kim DM, Park KH, et al. Intraocular pressure reduction with topical medications and progression of normal-tension glaucoma: a 12-year mean follow-up study. Acta Ophthalmol 2013;91:270-5.
18. Birch MK, Wishart PK, O'Donnell NP. Determining progressive visual field loss in serial Humphrey visual fields. Ophthalmology 1995;102:1227-34.
19. Katz J. A comparison of the pattern- and total deviation-based Glaucoma Change Probability programs. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;41:1012-6.
20. Tanna AP, Budenz DL, Bandi J, et al. Glaucoma Progression Analysis software compared with expert consensus opinion in the detection of visual field progression in glaucoma. Ophthalmology 2012;119:468-73.
21. Flammer J, Orgül S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. Prog Retin Eye Res 1998;17:267-89.
22. Weinreb RN. Toward understanding the optic neuropathy of glaucoma. Arch Ophthalmol 1998;116:1102-3.
23. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. Invest Ophthalmol Vis Sci 1985;26:1105-8.
24. Goldberg I, Hollows FC, Kass MA, et al. Systemic factors in patients with low-tension glaucoma. Br J Ophthalmol 1981;65:56-62.
25. Graham SL, Drance SM, Wijsman K, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. Ophthalmology 1995;102:61-9.
26. Yazici B, Usta E, Erturk H, et al. Comparison of ambulatory blood pressure values in patients with glaucoma and ocular hypertension. Eye 2003;17:593-8.
27. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, et al. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. Jpn J Ophthalmol 2004; 48:380-5.
28. Collignon N, Dewe W, Guillaume S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. Int Ophthalmol 1998;22:19-25.
29. Flammer J, Orgül S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. Prog Retin Eye Res 1998;17:267-89.
30. Weinreb RN. Toward understanding the optic neuropathy of glaucoma. Arch Ophthalmol 1998;116:1102-3.
31. Jonas JB, Schmidt AM, Müller-Bergh JA, et al. Human optic nerve fiber count and optic disc size. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:2012-8.
32. Chi T, Ritch R, Stickler D, et al. Racial differences in optic nerve head parameters. Arch Ophthalmol 1989;107:836-9.
33. Chi QM, Tomita G, Inazumi K, et al. Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry. J Glaucoma 1995;4:406-13.
34. Funaki S, Shirakashi M, Funaki H, et al. Relationship between age and the thickness of the retinal nerve fiber layer in normal subjects. Jpn J Ophthalmol 1999;43:180-5.
35. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology 2007;114:1965-72.
36. Weizer JS, Stinnett SS, Herndon LW. Longitudinal changes in central corneal thickness and their relation to glaucoma status: an 8 year follow up study. Br J Ophthalmol 2006;90:732-6.
37. Kim SH, Park KH. The relationship between recurrent optic disc hemorrhage and glaucoma progression. Ophthalmology 2006;113:598-602.
38. Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. Ophthalmology 1996;103:1014-24.