

Psödoeksfoliatif Glokom, Psödoeksfoliatif Sendrom ve Normal Olgularda, Aköz Humor Endotelin-1 Düzeylerinin Kıyaslanması*

Comparison of the Levels of Endothelin-1 in Aqueous Humor in Pseudoexfoliation Glaucoma, Pseudoexfoliation Syndrome, and Normal Subjects

Ufuk ELGİN¹, Tolga BİÇER², Okhan AKIN³, Emrah KABATAŞ², Bayazıt İLHAN⁴, Tülay ŞİMŞEK¹, Ali Bülent ÇANKAYA⁴, Aygen BATMAN⁴

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Psödoeksfoliatif glokom (PEG), psödoeksfoliatif sendrom (PES) ve normal olgularda, aköz humor endotelin-1 (ET-1) düzeylerinin kıyaslanması.

Gereç ve Yöntem: PEG'lu 13 göz, PES'lu 18 göz ve 14 normal gözden, trabekülektomi, fakoemulsifikasyon-intraoküler lens implantasyonu veya kombine glokom ve katarakt cerrahileri esnasında, aköz humor örnekleri alındı. ET-1 konsantrasyonları enzim-linked immünoassay metodu ile ölçüldü. İstatistiksel analizlerde, Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı.

Bulgular: Ortalama humor aköz ET-1 düzeyi PEG'lu gözlerde 7.49 ± 1.05 pg/ml, PES'lu gözlerde 7.45 ± 1.41 pg/ml ve normal gözlerde ise 3.92 ± 1.83 pg/ml olarak saptandı. PEG ve PES'lu gözlerdeki humor aköz ET-1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0.95$), her iki gruptaki değerlerin kontrol grubundaki gözlerin humor aköz ET-1 düzeylerine oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ($p<0.01$).

Sonuç: Yüksek aköz humor ET-1 düzeylerinin, PEG ve PES patogenezinde rol oynayabileceği sonucuna gidildi. Ancak, PEG ve PES'lu gözler arasında anlamlı fark saptanamaması üzerine, gelecekte daha çok sayıda olguyu içeren çalışmaların yapılması planlandı.

Anahtar Kelimeler: Endotelin-1, aköz humor, psödoeksfoliatif glokom, psödoeksfoliatif sendrom.

ABSTRACT

Purpose: A prospective, comparative study was carried out to investigate the concentration of endothelin-1 (ET-1) in the aqueous humor (HA) of cases patients with pseudoexfoliation glaucoma (PXG) and, pseudoexfoliation syndrome (PEX) and in normal subjects, and to compare the results with each other.

Materials and Methods: HA samples were obtained from 13 eyes with PXG, 18 eyes with PXS, and 14 eyes of normal subjects at the beginning of trabeculectomy, phakoemulsificationphacoemulsification, or combined surgery. ET-1 concentration in HA was measured by enzyme-linked immunoassay. Mann-Whitney U test and Kruskal Wallis analysis of variance test were used for the statistical analysis.

Results: The mean HA concentration of ET-1 was 7.49 ± 1.05 pg/ml in the eyes with PXG, 7.45 ± 1.41 pg/ml in the eyes with PXS, and 3.92 ± 1.83 pg/ml in the control eyes. The ET-1 levels of both PXG and PXS cases patients were found to be statistically significantly higher than those of the control subjects ($p<0.01$); but no significant difference was found between PXG and PXS cases patients ($p=0.95$).

Conclusion: Our results support a role for high ET-1 HA concentration in the etiopathology of PXG and PXS. However, no difference between the HA levels of ET-1 of the eyes with PXG and PXS was detected and further investigations with a larger number of cases were planned.

Key Words: Endothelin-1, aqueous humor, pseudoexfoliation glaucoma, pseudoexfoliation syndrome.

Glo-Kat 2008;3:43-46

Geliş Tarihi : 17/12/2007

Kabul Tarihi : 15/02/2008

Received : December 17, 2007

Accepted : February 15, 2008

- * Bu çalışma TOD 41. Oftalmoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.
- 1- S.B. Ankara Ulucanlar Göz Eğitim Hastanesi II. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.
 - 2- S.B. Ankara Ulucanlar Göz Eğitim Hastanesi II. Göz Kliniği, Ankara, Asist. Dr.
 - 3- S.B. Ankara Keçiören Eğitim Hastanesi Biyokimya Bölümü, Ankara, Uzm. Dr.
 - 4- S.B. Ankara Ulucanlar Göz Eğitim Hastanesi II. Göz Kliniği, Ankara, Uzm. Dr.

- 1- M.D. Associate Professor, Ministry of Health Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY
ELGİN U., ufukelgin@superonline.com
ŞİMŞEK T., tulaysimsek@hotmail.com
- 2- M.D. Assistant, Ministry of Health Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY
BİÇER T.,
KABATAŞ E.,
- 3- M.D., Keçiören Education Hospital Biochemistry Clinic Ankara/TURKEY
AKIN O.,
- 4- M.D., Ministry of Health Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY
İLHAN B.,
ÇANKAYA A.B., abcankaya@hotmail.com
BATMAN A., aygen2002@yahoo.com

Correspondence: M.D. Associate Professor, Ufuk ELGİN
Ministry of Health Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic
Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Glokom, retinal gangliyon hücre ölümü, akson kaybı ve optik atrofi sonucunda körlüğe neden olabilmektedir. Artmış göz içi basıncı (GİB) ve azalmış oküler kan dolaşımı, optik nöropatiyi hızlandırmaktadır.¹

Endotelin-1 (ET-1) ve nitrik oksit (NO) gibi hücrel mediatörlerin, GİB ve oküler kan akımının düzenlenmesinde önemli görevleri bulunmaktadır.²⁻¹⁴ ET-1, 21 amino asitli bir peptid olup, vücuttaki en kuvvetli vazokonstriktör maddeler arasında yer almaktadır.²⁻¹⁴ Reseptörleri trabeküler ağ dahil birçok oküler dokuda bulunmaktadır. Primer açık açılı glokom (PAAG) ve normal basınçlı glokom (NBG) olgularında yapılan çalışmalar sonucunda, aköz humor ET-1 düzeyleri normal olgulara oranla yüksek bulunmuş ve bu sonuçlar doğrultusunda, ET-1'in glokom patogenezinde rol oynayabileceği sonucuna gidilmiştir.¹⁵⁻²⁴

Psödoeksfoliatif sendrom (PES), yaşa bağlı hücre dışı elastoid materyel birikimi ile karakterize olup, açık açılı psödoeksfoliatif glokoma (PEG) sebep olmaktadır.²⁵⁻²⁸ Koliakos ve arkadaşlarının²⁹ PES'lu olgularda yaptıkları çalışma sonucunda, aköz humor ET-1 düzeyleri normal olgulara oranla yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada, PEG'lu, PES'lu ve normal gözlerde, trabekülektomi, fakoemulsifikasyon-göz içi lens (GİL) implantasyonu veya kombine glokom ve katarakt cerrahileri esnasında aköz humor örnekleri alınarak, ET-1 düzeylerinin kıyaslanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Ulucanlar Göz Eğitim Hastanesi II. Göz kliniğinde Eylül 2006 ve Aralık 2006 tarihleri arasında trabekülektomi (\pm mitomisin C), fako-GİL implantasyonu ve kombine trabekülektomi-fako-GİL implantasyonu yapılan PEG, PES ve normal 45 olgunun 45 gözü çalışma kapsamına alındı.

Lens ve/veya pupil sınırında tipik ekfoliatif materyel (EM) bulunup göz içi basıncı (GİB) ≤ 20 mmHg olan ancak glokomatöz optik sinir ve görme alanı hasarı bulunmayan olgular PES; EM varlığı ile beraber GİB > 20 mmHg, çukurluk/disk (C/D) oranı ≥ 0.3 , optik sinir başı alt veya üst temporalinde lokalize rim çentiklenmesi, parasantral,

arkuat, nazal step veya Seidel skotomu gibi görme alanı hasarları saptanan olgular PEG ve katarakt dışında herhangi bir hastalığı bulunmayan olgular ise kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Diabetes mellitus ve otoimmün hastalıklara sahip olgular, ayrıca oküler göz içi cerrahisi, lazer tedavisi, üveit ve oküler travma öyküsü olan gözler çalışma kapsamına alınmadı.

Maksimum medikal tedavi altında GİB > 21 mmHg olup glokomatöz optik sinir ve görme alanı hasarı kontrol edilemeyen gözlerle forniks tabanlı (\pm mitomisin C) trabekülektomi, Snellen eşeli ile ölçülen görme keskinliği değerlerinin en az beş sıra düştüğü normal ve PES'lu gözlerle fako-GİL implantasyonu ve hem katarakt hem de kontrol edilemeyen glokomlu gözlerle ise fako-GİL implantasyonu- forniks tabanlı (\pm mitomisin C) trabekülektomi ameliyatları yapıldı.

Ameliyat öncesi tüm olgulara, Snellen eşelleri ile düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi, biyomikroskopi ile ön segment ve 90 dioptri lens ile arka segment incelemeleri, Goldmann aplanasyon tonometrisi ile GİB ölçümleri ve görme keskinliği 20/200 den daha iyi olan gözlerle Humphrey otomatize görme alanı cihazı ile perimetrik incelemeler yapıldı. Ameliyat öncesi ve sonrası GİB değerleri ve kullanılan anti-glokomatöz ajan sayıları analiz edildi. Sabit kombinasyonlar iki adet ilaç olarak sayıldı.

Aköz humor örnekleri:

Ameliyatların başlangıcında parasentez yapılarak ve 27-gauge tuberkülin enjektörü ucunda Rycroft kanül kullanılarak 0.05-0.1 ml miktarlarında aköz humor örnekleri alındı. Alınan örnekler vakit kaybedilmeden soğuk zincir ile -80°C derin dondurucuya götürüldü.

ET-1 ölçümü

Gün içi ve günler arası varyasyonu önlemek için hasta örnekleri aynı gün ve aynı seride çalışıldı. Hasta örneklerini çalışmak için biyolojik sıvılarda ET (1-21) analizleri yapan, sandviç tipi Biomedica GmbH, Wien, Austria firmasına ait endotelin-1 (human) enzim immünassay-ELİSA kiti kullanıldı (katalog No:BI-20052).

İstatistiksel analiz

ET-1 titreleri ortalama \pm standart sapma (S:D) olarak ifade edildi. Olguların yaşlarının kıyaslanmasında Kruskal Wallis varyans analiz testi, ET-1 titrelerinin kıyaslan-

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri.

| | Toplam | PEG | PES | Normal |
|-------------------------|----------------|---|----------------|----------------|
| Olgu sayısı: | 45 | 13 | 18 | 14 |
| Ortalama yaş \pm S.D. | 65.2 \pm 5.8 | 71.9 \pm 2.5 | 65.8 \pm 6.3 | 65.1 \pm 4.6 |
| Kadın n (%) | 18 (%40) | 5 (%38.5) | 7 (%38.9) | 6 (%42.9) |
| Erkek n (%) | 27 (%60) | 8 (%61.5) | 11 (%61.1) | 8 (%57.1) |
| Glokom süresi | - | 23.1 \pm 12.3 ay | - | |
| P değeri (yaş) | | PEG-PES: p < 0.001 PEG-Normal: p < 0.001 PES-Normal: p = 0.79 | | |

Ort. yaş: Ortalama yaş.

masında ise Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis varyans analiz testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız için hastanemiz etik kurulu onayı ve olgulardan bilgilendirilmiş olur izin formu alındı.

BULGULAR

PEG'lu 13 olgunun 13 gözünü, PES'lu 18 olgunun 18 gözünü ve 14 normal olgunun 14 gözünü çalışma kapsamına alındı. Olguların demografik özellikleri Tablo 1 de özetlenmiştir. PES ve normal olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmazken, PEG'lu olguların yaş ortalaması, diğer iki gruba

Tablo 2: PEG, PES ve normal gözlerde ET-1 düzeyleri.

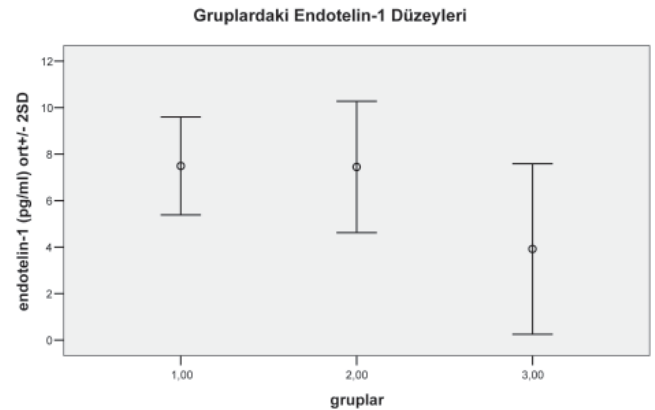
| | Ortalama ET-1 \pm SD | Minimum-maksimum ET-1 |
|----------|---|-----------------------|
| PEG | 7.49 \pm 1.05 pg/ml | 5.97-9.34 pg/ml |
| PES | 7.45 \pm 1.41 pg/ml | 4.46-9.5 pg/ml |
| Normal | 3.92 \pm 1.83 pg/ml | 1.05-6.34 pg/ml |
| P değeri | PEG-PES: $p = 0.95$ PEG-Normal: $p < 0.001$ PES-Normal: $p < 0.001$ | |

oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p = 0.79$, $p < 0.001$ Kruskal Wallis varyans analiz testi).

Dört PEG, 18 PES ve 14 normal toplam 36 göze fako-GİL implantasyonu, 6 PEG'lu göze trabekülektomi, 3 PEG'lu göze ise kombine trabekülektomi-fako-GİL implantasyonu yapıldı.

PEG'lu 6 gözde, trabekülektomi öncesi ortalama GİB, ortalama 3.3 \pm 0.5 (3-4) adet anti-glokomatöz ajan tedavisi altında 21.5 \pm 3.8 mmHg (14-26 mmHg) bulundu. PEG'lu 4 gözde, fako-GİL implantasyonu öncesi ortalama GİB, ortalama 1.3 \pm 0.5 (1-2) adet anti-glokomatöz ajan tedavisi altında 16.5 \pm 1.7 mmHg (14-18 mmHg) idi. PEG'lu 3 gözde ortalama GİB ise, fako-GİL implantasyonu-trabekülektomi öncesi, ortalama 3.3 \pm 0.6 (3-4) adet anti-glokomatöz ajan tedavisi altında 24 \pm 2 mmHg (22-26 mmHg) olarak saptandı. PXS'lu gözlerde fako-GİL implantasyonu öncesi ortalama GİB 15.1 \pm 1.7 mmHg (12-18 mmHg) iken, normal gözlerde ise 14.9 \pm 2.4 mmHg (10-19 mmHg) olarak bulundu.

Ortalama humor aköz ET-1 düzeyi PEG'lu gözlerde 7.49 \pm 1.05 pg/ml (5.97-9.34 pg/ml), PES'lu gözlerde 7.45 \pm 1.41 pg/ml (4.46-9.5 pg/ml), normal gözlerde ise 3.92 \pm 1.83 pg/ml (1.05-6.34 pg/ml) olarak bulundu (tablo 2, şekil 1). PEG ve PES'lu gözlerde ET-1 düzeyleri normal gözlerle oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p < 0.01$, Mann-Whitney U test). Ancak PEG ve PES'lu gözlerin aköz humor ET-1 düzeyleri arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p = 0.95$, Mann-Whitney U test). Kruskal Wallis varyans analiz testi sonucuna göre farkın, normal gözlerden kaynaklandığı belirlendi.



Grafik: Grup 1: PEG, Grup 2: PES, Grup 3: Normal gözler.

TARTIŞMA

Kuvvetli bir vazokonstriktör madde olan ET-1, aköz humorün trabeküler dışı akımını azaltarak GİB'nin artışına sebep olmakta, aynı zamanda optik sinir dolaşımını olumsuz yönde etkileyerek, glokomatöz optik atrofi gelişiminde rol oynamaktadır.²⁻¹⁴ Oku ve ark. tavşanlarla yaptıkları çalışmalar sonucunda, intravitreal ET-1 enjeksiyonu ile glokomatöz optik atrofi gelişmiştir.³

Değişik glokom tiplerinde, aköz humor ve plazma ET-1 düzeyleri ile ilgili pekçok çalışma bulunmaktadır.¹⁴⁻²⁴ Primer açık açılı glokom (PAAG) etyopatogenezinde, ET-1'e bağlı optik sinir dolaşım bozukluğu ve trabeküler dışı akım azlığının etkili olabileceği gösterilmiştir.¹⁶⁻¹⁹ Tezel ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda, PAAG ve normal olguların plazma ET-1 düzeyleri arasında anlamlı farka rastlanmazken, aköz humor ET-1 düzeyi PAAG'lu gözlerde normal gözlerle oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.¹⁶ Ayrıca ET-1'in, glokomun etyopatogenezinde dışında, hastalığın ilerlemesinde de rol oynadığı bilinmektedir. Emre ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda, glokomatöz görme alanı hasarı ilerleyici tarzda olan olgularda, görme alanı bulguları stabil olan olgulara oranla plazma ET-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.¹⁷ Ayrıca ET-1'in, normal basınçlı glokom (NBG) gelişim ve ilerlemesinde etkili olduğu gösterilmiştir.²⁰⁻²⁴ Cellini ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda, NBG olgularının plazma ET-1 düzeylerini, normal olgulara oranla daha yüksek olarak bulunmuştur.²⁰

PES, yaşa bağlı elastoid madde birikimi ile karakterize olup, bu madde, karaciğer, akciğer, böbrek, cilt, meningesler ve pekçok diğer dokuda birikmektedir.²⁵⁻²⁹ Bu

olgularda, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, işitme kaybı ve demans gibi hastalıklara sıkça rastlanmaktadır. Bu maddenin birikim sebebi henüz çok net olarak aydınlanmasa da, oksidatif stresin sebepler arasında yer alabileceği üzerinde durulmaktadır.²⁸⁻²⁹ Koliakos ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda, bir oksidatif stres göstergesi olan 8-isoprostaglandine F2a (8-IsoPGF2a) aköz humor düzeylerini, yüksek oranda bulunmuştur.²⁸ Ayrıca PES'lu gözlerdeki iris atrofik değişimlerinin de, ET-1'e bağlı dolaşım bozuklarına bağlı olabileceği öne sürülmüştür.²⁸ Koliakos ve ark. yaptıkları diğer bir çalışma sonucunda da, PES'lu gözlerin aköz humor ET-1 düzeyleri normal gözlerle oranla yüksek olarak saptanmıştır.²⁹

Bizim çalışmamızda ise, PEG, PES ve normal gözlerdeki aköz humor ET-1 düzeyleri kıyaslanmıştır ve bilginiz dahilinde literatürde böyle bir çalışma bulunmamaktadır. Aldığımız sonuçlar doğrultusunda, PEG ve PES'lu gözlerdeki aköz humor ET-1 düzeyleri, normal gözlerle oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, Koliakos ve ark. yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermektedir. Ancak PEG'lu gözlerdeki ET-1 düzeyi PES'lu gözlerle oranla yüksek bulunsada, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamız sonucunda ET-1'in, PES ve PEG ile arasındaki ilişkisi doğrulanmakla birlikte, glokom patogenezindeki rolü gösterilememiştir. Bu sonuca olgu sayımızdaki yetersizliğin neden olabileceği düşünülmüş ve PEG'un gelişimindeki rolünü belirlemek için ileride, daha yüksek olgu sayısı ile çalışmalar planlanmıştır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Fechtner RD, Weinreb RN: Mechanisms of optic nerve damage in primary open-angle glaucoma. *Survey Ophthalmol.* 1994;39:23-42.
2. Cioffi AG: Ischemic model of optic nerve injury. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:592-613.
3. Oku H, Sugiyama T, Kojima S, Watanabe T, Azuma I: Experimental optic cup enlargement caused by endothelin-1 induced chronic optic nerve head ischemia. *Surv Ophthalmol.* 1999;44:74-84.
4. Kallberg ME, Brooks DE, Garcia-Sanchez GA, Komaromy AM, Szabo NJ, Tian L: Endothelin-1 levels in the aqueous humor of dogs with glaucoma. *J Glaucoma.* 2002;11:105-109.
5. Aktaş Z, Gürel G, Akyürek N, Onol M, et al.: Neuroprotective effect of topically applied brimonidine tartrate 0.2% in endothelin-1-induced optic nerve ischaemia model. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35:527-534.
6. Yorio T, Krishnamoorthy R, Prasanna G: Endothelin: Is it a contributor to glaucoma pathophysiology? *J Glaucoma.* 2002;3:259-270.
7. Gass A, Flammer J, Linder L, et al.: Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235:634-638.
8. Thieme H, Schimmat C, Munzer G, et al.: Endothelin antagonism: effects of FP receptor agonists prostaglandin F2 alpha and fluprostenol on trabecular meshwork contractility. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:938-945.
9. Prasanna G, Hulet C, Desai D, et al.: Effect of elevated intraocular pressure on endothelin-1 in a rat model of glaucoma. *Pharmacol Res.* 2005;51:41-50.
10. Delaney Y, Walshe TE, O'Brien C: Vasospasm in glaucoma: clinical and laboratory aspects. *Optom Vis Sci.* 2006;83:406-414.
11. Nicoletta MT, Ferrier SN, Morrison CA, et al.: Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2565-2572.
12. Wang L, Fortune B, Cull G, et al.: Endothelin B receptor in human glaucoma and experimentally induced optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:717-724.
13. Thieme H, Steinhausen K, Otlecz A, et al.: Effects of unoprostone and endothelin 1 on L-type channel currents in human trabecular meshwork cells. *Ophthalmic Res.* 2005;37:293-300.
14. Haefliger IO, Dettmann E, Liu R, et al.: Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. *Survey Ophthalmol.* 1999;43:51-58.
15. Tsai DC, Hsu WM, Chou CK, et al.: Significant variation of the elevated nitric oxide levels in aqueous humor from patients with different types of glaucoma. *Ophthalmologica.* 2002;216:346-350.
16. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, et al.: Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 1997;2:83-89.
17. Emre M, Orgul S, Haufschild T, et al.: Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:60-63.
18. Noske W, Hensen J, Wiederholt M: Endothelin-like immunoreactivity in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235:551-552.
19. Hollo G, Lakatos P, Farkas K: Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open-angle glaucoma and capsular glaucoma. *J Glaucoma.* 1998;7:105-110.
20. Cellini M, Possati GL, Profazio V, et al.: Color Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997;224:11-13.
21. Logan JF, Chakravarthy U, Hughes AE, et al.: Evidence for association of endothelial nitric oxide synthase gene in subjects with glaucoma and history of migraine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:3221-3226.
22. Kim SH, Kim JY, Kim DM, et al.: Investigations on the association between normal tension glaucoma and single nucleotide polymorphisms of the endothelin-1 and endothelin receptor genes. *Molecular Vision.* 2006;12:1016-1021.
23. Kunimatsu S, Mayama C, Tomidokoro A, et al.: Plasma endothelin-1 level in Japanese normal tension glaucoma patients. *Curr Eye Res.* 2006;31:727-731.
24. Henry E, Newby DE, Webb DJ, et al.: Altered endothelin-1 vaso-reactivity in patients with untreated normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:2528-2532.
25. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U: Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:265-315.
26. Ritch R: Exfoliation syndrome: more than meets the eye. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80:465-467.
27. Ritch R, Schlotzer-Schrehardt U, Konstas AGP: Why is exfoliation syndrome associated with glaucoma? *Prog Ret Eye Res.* 2003;22:253-275.
28. Koliakos GG, Konstas AG, Schlotzer-Schrehardt U, et al.: 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:353-356.
29. Koliakos GG, Konstas AG, Schlotzer-Schrehardt U, et al.: Endothelin-1 concentration is increased in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:523-527.