

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI PRİMER HİPERTANSİYON HASTALARINDA
KOROİDAL KALINLIK VE GÖZİÇİ BASINCI DEĞERLERİNDE
MEDİKAL TEDAVİ İLE ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİKLİKLER

Uzmanlık Tezi

Dr. Erel İÇEL

TRABZON-2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİ TANI PRİMER HİPERTANSİYON HASTALARINDA
KOROİDAL KALINLIK VE GÖZİÇİ BASINCI DEĞERLERİNDE
MEDİKAL TEDAVİ İLE ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİKLİKLER

Uzmanlık Tezi

Dr. Erel İÇEL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU

TRABZON-2016

ÖNSÖZ

Oftalmoloji dünyasına adım attığım günden itibaren bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen başta çok değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Halil İbrahim İMAMOĞLU ve tez çalışmam boyunca yardımlarını bir an bile esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Adem TÜRK olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Nurettin AKYOL, Prof. Dr. Hidayet ERDÖL ve Doç. Dr. Mehmet KOLA'ya;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kader arkadaşlığı yaptığım asistan arkadaşlarıma;

Ekip ruhunu her adımda hissettiren tüm klinik hemşire ve personellerimize;

“Çalışan, sonsuz sevgiyle büyüten, eğiten anne” kavramını bana seneler öncesinden her yönüyle aşıl原因ayan canım anneme ve öncelikle insanı “İnsan” olduğu için sevmeyi öğreten ve desteğini her an yanımda hissettiğim canım babama;

Rahmetli ablam ve biricik kardeşime;

Her zaman sevgiyle yanımda olan, hayat arkadaşım eşime;

“Anne” olmayı bana tattıran, minik mucizem, oğlum Deniz Ertuğrul'a en içten teşekkürlerimle...

ÖZET

Yeni Tanı Primer Hipertansiyon Hastalarında Koroidal Kalınlık ve Göziçi Basıncı Değerlerinde Medikal Tedavi ile Ortaya Çıkan Değişiklikler

Amaç: Yeni tanı primer HT olgularında koroidal kalınlık (KK) ve göziçi basıncı (GİB) değerlerinde medikal tedavi ile ortaya çıkan değişiklikleri incelemek.

Materyal ve Method: Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Ağustos 2014 – Eylül 2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Yeni tanı almış 46 primer HT hastasının 92 gözü ve 33 sağlıklı gönüllünün 66 gözü prospektif olarak değerlendirildi. HT hastaları antihipertansif ilaç olarak perindopril arjinin ve amlodipin besilat kullananlar olarak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol muayeneleri her vakada çalışmaya katılımında ve çalışmaya katılımdan itibaren 3. ve 6. ayda yapıldı. Tüm olgularda (civalı sfigmomanometre) ile ortalama arteriyel basınç ölçümü (OAB), non-kontakt tonometre ile göziçi basıncı (GİB) ölçümü ve optik kohorens tomografi (OKT) ile koroidal kalınlık (KK) analizini de içeren detaylı göz muayenesi yapıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 49.95 ± 7.87 yıl olan perindopril arjinin (Grup I) kullanan 21 HT hastası, 47.96 ± 10.77 yıl olan amlodipin besilat (Grup II) kullanan 25 HT hastası ve 46.82 ± 7.59 yıl olan 33 sağlıklı katılımcı dahil edildi. Çalışmadaki gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.917$). Kontrol grubunda başlangıçta ve sonraki tüm vizitler arasındaki ölçümler karşılaştırıldığında OAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0.056$), Grup I ve Grup II'de bu değerlerin anlamlı olarak azaldığı saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.009$). KK değerlerindeki değişim açısından ardışık üç seans kıyaslandığında sadece Grup I'deki KK değerlerinde giderek artış şeklinde anlamlı değişiklik gözlenirken ($p=0.004$), diğer gruplardaki KK ölçümlerinde ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,943$, $p=0,484$). Ardışık vizitlerde yapılan GİB ölçümlerine bakıldığında, her üç grupta da GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla $p=0.421$, $p=0.306$, $p=0.879$). Korelasyon analizinde; her üç gruptaki her üç seansta elde edilen OAB değerleri ile KK değerleri ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($r=-0.062$, $p=0.345$). Her üç grubu dahil

ettiğimiz zaman tüm seanslarda elde edilen GİB değerleri ile KK ölçümleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görüldü ($r=0.026$, $p=0.692$).

Sonuç: Primer HT tedavisinde perindopril arjinin kullanımıyla OAB düşürülmesi KK düzeylerinde anlamlı bir artışa yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Primer Hipertansiyon, Koroidal Kalınlık, Göziçi Basıncı, Optik Kohorens Tomografi



SUMMARY

The Alterations of Choroidal Thickness and Intraocular Pressure Values with Medical Treatment in Newly Diagnosed Primary Hypertension Patients

Aim: To investigate the alterations of choroidal thickness (CT) and intraocular pressure (IOP) values with medical treatment in newly diagnosed primary hypertension patients.

Materials and Methods: The study was performed at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology between August 2014 and September 2015. 92 eyes of 46 newly diagnosed primary hypertension cases and 66 eyes of 33 healthy volunteers were prospectively evaluated. The patients were randomly divided into two groups as using peryndopryl arginine (n=21) and amlodipine besylate (n=25) as antihypertensive agents. Next control examinations were performed in all cases at 3th and 6th month after the beginning of treatment. The detailed ophthalmological examination was performed in all cases including mean arterial pressure measurements with sphygmomanometer; intraocular pressure measurements with non-contact tonometer and choroidal thickness analysis with optic coherence tomography (OCT) at all visits. The obtained data were analyzed statistically.

Results: 21 primary hypertension patients using perindopril arginine (Group I) with a mean age of 49.95 ± 7.87 years, 25 primary hypertension patients using amlodipine besylate (Group II) with 47.96 ± 10.77 years and 33 healthy volunteers with 46.82 ± 7.59 years were included in our study. There was no statistically significant difference in gender between the subjects included in the study ($p = 0.917$). In control group there was no statistically significant difference between OAB values of first examination and the follow-up examinations ($p = 0.056$) but in Group I and Group II, these values decreased significantly ($p = 0.000$, $p = 0.009$). When three consecutive examinations were compared in terms of changes in CT values, only a significant increase was observed in CT values in Group I ($p = 0.004$), but no significant difference was found in all other CT measures ($p=0,943$, $p=0,484$). When IOP measurements were evaluated for each visit in the groups, there was no statistically significant change in IOP values for Group I, Group II and control group ($p = 0.421$, $p = 0.306$, $p = 0.879$). In correlation analysis; There was no significant relationship between the OAB values obtained in each of the three examinations in each of the three groups

and the measurements of CT values ($r = -0.062$, $p = 0.345$). When we evaluated all three groups, there was no significant relationship between IOP values obtained at all sessions and CT measures ($r = 0.026$, $p = 0.692$).

Conclusion: Reduction of MAP through the use perindopril arginine in the treatment of primary hypertension leads to a significant increase in at choroidal thickness. This can be attributed to the effective vasodilation of the vasculature and to the idiosyncratic nature of the drug.

Key Words: Primary Hypertension, Choroidal Thickness, Intraocular Pressure, Optic Coherence Tomography



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Tanım, Etiyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Sınıflandırma	5
2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.5. Tedavi	7
2.1.6. Hipertansif Retinopati.....	8
2.2. Koroid.....	9
2.2.1. Koroid anatomisi.....	9
2.2.2. Koroid Histolojisi	11
2.2.3. Koroid Fonksiyonları	13
2.2.4. Koroid Kan Akımı Regülasyonu	13
2.2.5. Koroid Kalınlığı Değişimi	14
2.2.6. Koroid Kalınlığının Optik Kohorens Tomografi (OKT) ile Ölçümü ...	25
2.3. Göziçi Basıncı	16
2.3.1. Genel Bilgiler.....	16
2.3.2. Aköz Sıvısı Üretimi	17
2.3.3. Aköz Dışa Akımı	18
2.3.4. Normal Göziçi Basıncı Kavramı.....	19
2.3.5. Fluktuasyon	20
2.3.6. Göziçi Basıncının Ölçümü.....	20

3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41



KISALTMALAR DİZİNİ

- ACE : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACEİ : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ARB : Anjiotensin reseptör blokörleri
AT : Anjiotensin
ATII : Anjiotensin II
AU : Aksiyel Uzunluk
CaKB : Kalsiyum Kanal Blokörleri
D : Diyoptri
DKB : Diastolik Kan Basıncı
DKT : Dinamik Kontur Tonometre
EDI : Enhanced Depth Imaging
EKG : Elektrokardiyografi
ET-1 : Endotelin-1
GFR : Glomerular Filtration Rate
GİB : Göziçi Basıncı
HDL-K: High Density Lipoprotein Kolesterol
HT : Hipertansiyon
HTRP : Hipertansif Retinopati
IV : İntravenöz
KK : Koroidal Kalınlık
MI : Miyokard İnfarktüsü
OAB : Ortalama Arteriyel Basınç
OKT : Optik Kohorens Tomografi
RAS : Renin-Anjiotensin Sistemi
RPE : Retina Pigment Epiteli
SKB : Sistolik Kan Basıncı
SKK : Santral Korneal Kalınlık

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Ofis Ölçümlerine Göre Elde Edilen Kan Basıncı Seviyeleri ve Sınıflandırması	6
Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Gruplara Ait Ortalama Arteriyel Basıncı (OAB) Değerlerinin Kıyas Edilmesi.....	28
Tablo 3. Çalışmaya Dahil Edilen Gruplara Ait Ortalama Koroidal Kalınlık (KK) Değerlerinin Kıyas Edilmesi.....	29
Tablo 4. Çalışmaya Dahil Edilen Gruplara Ait Ortalama Göz İçi Basıncı (GİB) Değerlerinin Kıyas Edilmesi.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Renin-anjiotensin-aldosteron aksı. ACE: angiotensin-converting enzyme	8
Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen bir olgunun OKT görüntüsünde KK'nin manuel yöntemle ölçümü	25
Şekil 3. Çalışmadaki gruplarda müteakip ölçümlerde elde edilen ortalama arteriyel basınç (OAB) değerlerinin kıyası	28
Şekil 4. Çalışmadaki gruplarda müteakip ölçümlerde elde edilen ortalama koroidal kalınlık (KK) değerlerinin kıyası	29
Şekil 5. Çalışmadaki gruplarda müteakip ölçümlerde elde edilen ortalama göziçi basıncı (GİB) değerlerinin kıyası	30

1. GİRİŞ

“Kan Basıncı” damar yatağındaki kanın akım sırasında damar duvarlarına yaptığı basınç olup birimi mmHg’dir ve kardiyak output ve periferik direnç gibi hemodinamik parametrelerle belirlenir. Birimi Arteriyel kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerine çıkmasına hipertansiyon denir. Hipertansiyon vücuttaki kan basıncı düzensizliğini gösteren bir durum olup tüm sistem ve organları etkileyebilen bir hastalıktır. Yapılan bir çalışmada hastalığın 65 milyondan fazla Amerikalı’yı etkilediği ifade edilmiştir. Türkiye’de hipertansiyon prevalansı %30.3 olarak bildirilmiştir. Hipertansiyonun %95’i primer (esansiyel), %5’i ise sekonder olarak görülmektedir. Kalp, böbrekler ve beyin ile birlikte göz de sistemik hipertansiyonun etkilediği hedef organlarından birisidir. Hipertansiyonun oküler etkileri retina, koroid ve optik sinirde gözlenebilir. Kontrol altına alınamamış hipertansiyon farklı retina seviyelerinde perfüzyon bozukluklarına ve nöron kaybına yol açabilir (1).

Tedavisinde yaşam alışkanlıkları değişimi haricinde uygulanacak metod medikal tedavilerdir. Tıbbi tedavi seçenekleri arasında anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri(ACEİ), anjiotensin reseptör blokörleri(ARB), kalsiyum kanal blokörleri(CaKB), beta blokörler ve tiazid grubu diüretikler bulunmaktadır. Yeni yayınlanan JNC8 kılavuzuna göre 60 yaş altındaki primer hipertansiyon hastalarında ek sistemik hastalık yoksa (koroner arter hastalığı, diabetes mellitus) hedeflenen kan basıncı sistolik 140, diastolik 90 mmHg olup ilk sırada tercih edilebilecek medikal tedaviler tiazid grubu diüretikler, kalsiyum kanal blokörleri, ACEİ veya ARB’dir (1).

ACE inhibitörleri anjiotensin I’in anjiotensin II’ye dönüşümünü katalize eden ACE’yi inhibe ederek güçlü bir vazokonstriktör olan anjiotensin II’nin oluşumunu engellemek suretiyle etki ederler. Bu ilaçlar aynı zamanda bir kininaz olan ve bradikinini parçalayarak inaktive eden bu enzimi, ACE’yi inhibe ederek vazodilatör bir peptid olan bradikininin düzeylerini yükseltirler. Böylece vazodilatasyon sonucu periferik damar direnci düşerek antihipertansif etki oluşur. Kalsiyum kanal blokörleri vasküler düz kas ve miyokard hücre membranında adrenerjik (α_1 , β_1) ve anjiotensin II tip 1 reseptörlerin uyarılması ile çalışan, voltaj bağımlı L-tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Damar düz kası ve miyokard hücresine Ca^{++} girişini azaltarak sistolik Ca^{++} düzeyini düşürüp eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini

bozarlar ve vazodilatasyona neden olurlar. Arteriyel dilatasyon başlıca etki mekanizmalarıdır.

Gözün kanlanması büyük oranda koroid denilen retina ile sklera arasındaki damar ağından sağlanmaktadır. Koroid gözde kan akımının yaklaşık %80'ini karşılamaktadır. Retina ve koroidi etkileyen pek çok hastalıkta koroid önemli rol oynar. Koroid kalınlığı birçok hastalıkta etkilenebilmektedir. Gelişen cihaz teknolojisi sayesinde günümüzde artık koroid de dahil olmak üzere gözün dokularının non-invaziv olarak histolojik kesit derecesinde görüntülenmesi mümkündür. Optik kohorens tomografi cihazları sayesinde bu yüksek çözünürlüklü görüntüleme mümkün olabilmektedir.

Göziçi basıncı (GİB) glokom tanı ve takibinde en önemli parametrelerden olup tedavinin etkin olabildiği tek risk faktörüdür. Uzun süreli kontrol edilmemiş GİB yüksekliği ganglion hücre aksonlarının kaybına neden olarak optik diskte ve görme alanında glokoma özgü değişikliklerle sonuçlanır.

Bu çalışmanın amacı yeni tanı konulmuş primer hipertansiyon hastalarına tedavi amaçlı başlanan ACEİ grubu bir ilaç olan “perindopril arjinin”in ve CaKB grubu bir ilaç olan “amlodipin besilat”ın koroid kalınlığına ve göziçi basıncı değerlerine olan muhtemel etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Tanım, Etiyoloji ve Patogenez

Arteriyel basıncı oluşturan iki bileşen kardiyak debi ve periferik dirençtir. Kardiyak output, kalp atım hacmi ve atım sayısı ile ilişkiliyken, kalp atım hacmi ise miyokardiyal kasılma gücü ve vasküler bölmenin boyutuna bağlıdır. Periferik arteriyel direnç küçük arterler ve arteriyollerdeki fonksiyonel ve anatomik değişikliklerle belirlenir (2). “Sistemik Kan Basıncı = Kalp debisi x Periferik Arteriyel Direnç” şeklinde düşünüldüğünde; bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöral, humoral ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldıkça, kan basıncı normal sayılan düzeylerde bulunmaktadır. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde bunların ürünün olan kan basıncı da artmakta, diğer ifadeyle hipertansiyon ortaya çıkartmaktadır (3).

Kan basıncını fizyolojik sınırlarda, vücudun gereksinimine göre düzenleyen sistemlerin bir veya birkaçının bu etkilerini yitirmesi veya yıllarla birlikte vasküler elastisitenin azalmasıyla kan basıncı yükselme eğilimi gösterir. Büyük arterlerde kan basıncının sürekli olarak normal kabul edilen değerlerin üstünde olmasına “Sistemik Arteriyel Hipertansiyon” denir. Hipertansiyon vücuttaki kan basıncı düzensizliğini gösteren patolojik bir durumdur ve tüm organ ve sistemleri etkileyebilmektedir. %95 oranında esansiyel (primer), %5 oranında ise başka patolojilere bağlı sekonder olarak görülmektedir. Hipertansiyonu olanlar inme, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetmezliği, periferik damar hastalığı, böbrek hastalığı ve gözün özellikle retina tabakasında oluşabilecek komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altındadır (4).

Kan basıncı ölçümü sfigmomanometre denilen cihazlarla yapılabilmektedir. Normal erişkinlerde kullanılan manşon boyu 35 cm, eni 12 cm olmalıdır. Manşon dirsek çukurunun en az 2.5-3 cm üzerinde olacak şekilde kolu sarmalıdır. Steteskop manşon altına yerleştirilmeden, dirsek çukurunda serbest olarak yapılmalıdır. Manşon kesesi brakial arter üzerinde olacak şekilde, havası radial nabzın kaybolduğu düzeyin 20-30 mmHg üzerine kadar şişirilir. Steteskop brakial arter

üzerindeyken kontrol valvi açılarak saniyede 2-4 mmHg hızla indirilir. Manşon basıncı azalmaya başladıktan sonra oskültasyon ile sesin ilk duyulduğu anda okunan değer sistolik basınçtır. Sesin işitilmediği zamanda okunan değer ise diastolik basınçtır (5).

NICE 2011 Kılavuzuna göre; kan basıncı ölçümü yapılırken ortam sessiz ve sakin olmalı, ölçüm yapılan kol desteklenmeli, ölçüm öncesi radyal / brakial nabız muayenesi yapılmalı, nabız düzensiz ise doğrudan oskültasyon ile manuel ölçüm tercih edilmelidir. Bu durumda otomatik cihazların güvensiz olduğu söylenebilir (6).

İnsan vücudunda kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal bez arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Kişinin yaşam tarzı, çevresel faktörler, demografi ve metabolik özellikleri genetik yatkınlık ile birleşip hastalığı daha da şiddetlendirebilmekte ve komplikasyon olasılığını arttırabilmektedir. Hipertansiyon prevalansı yaş ile artar ve ailevi yatkınlık durumu söz konusudur. Siyah ırkta beyazlardan daha sık görülür. Düşük sosyoekonomik düzeyi gecikmiş tanı nedeni ile yüksek komplikasyon gelişimi için bir risk faktörü olarak nitelendirilebilir (7).

Kan basıncını arttıran faktörler arasında obezite, insülin direnci, aşırı alkol kullanımı, yüksek tuz alımı, yaş, sedanter yaşam, stres, düşük potasyum ve kalsiyum alımı mevcuttur (8,9).

Genetik çalışmalarda hipertansiyon gelişimi ile en güçlü ilişkisi olan genler renin-anjiotensin sisteminin bileşenlerine ait olduğu saptanmıştır. Bunlar anjiotensinojen, anjiotensin dönüştürücü enzim, anjiotensin-2 tip 1 reseptörü ve beta-2 adrenerjik reseptördür (10).

Hipertansiyon, kan basıncının sistolik 140, diastolik 90 mmHg veya daha yüksek seyretmesi olarak tanımlanır. Bu durumda hastaya ambulator kan basıncı ölçümü (gün içi uyanık saatler boyunca saatte en az iki ölçüm) önerilir. Eğer bu mümkün değilse evde kan basıncı ölçümleri yapılır. HT tanısı konulurken sol ventrikül hipertrofisi, retinopati, kronik böbrek hastalığı gibi hedef organ hasarları araştırılmalı, kardiyovasküler risk hesaplanmalıdır. Hedef organ hasarı için proteinüri/ hematüri testi, plazma glukozu, elektrolitler, kreatinin, total kolesterol, HDL-K ölçümü ve GFR tayini; göz dibi muayenesi, EKG çekimi yapılmalıdır (6).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hipertansiyon (HT) ülkemizde ve dünyada giderek artan bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Prevalansı dünya çapında değişkenlik göstermektedir. Kırsal Hindistan'da en düşük prevalans mevcut olmakla birlikte (%3.4 erkek, %6.8 bayan), Güney Afrika'da %78, Polonya'da erkeklerde %68.8, bayanlarda %72.5 gibi yüksek oranlara ulaşabilmektedir (11). Hipertansiflerin yaklaşık olarak 1/3'ü gelişmiş ülkelerde, 2/3'ü gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Hipertansiyonun meydana getirdiği ölüm ve maluliyetlerin %80'i az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir ve 2025 yılında dünya genelindeki prevalansının %29.2'ye çıkabileceği öngörülmektedir (12). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalığı Derneği 2012 verilerine göre hipertansiyon hastalığının Türkiye'deki prevalansı %30.3 olup, bu değer bayanlarda %28.4, erkeklerde %32.3 olarak bulunmuştur. Antihipertansif ilaç kullanımı son verilere göre ülke genelinde %47.5'tir (13). Bu haliyle HT tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı problemidir ve önlenmesi, tanısı, tedavisi ve kontrolü öncelik taşımaktadır.

2.1.3. Sınıflandırma

NICE 2011 Kılavuzuna Göre Tanım ve Sınıflama:

1. Evre 1 HT: Klinik kan basıncı ölçümünde sistolik kan basıncı ölçümünün 140 mmHg veya üzeri; diastolik kan basıncı ölçümünün 90 mmHg veya üzerinde olması + ambulatuar kan basıncı takibinde gün içi veya evde kan basıncı ölçüm ortalamasının sistolik 135 mmHg, diastolik 85 mmHg veya üzerinde olması

2. Evre 2 HT: Klinik kan basıncı ölçümünde sistolik kan basıncı ölçümünün 160 mmHg veya üzeri, diastolik kan basıncı ölçümünün 100 mmHg veya üzerinde olması + ambulatuar kan basıncı takibinde gün içi veya evde kan basıncı ölçüm ortalamasının sistolik 150 mmHg, diastolik 95 mmHg veya üzerinde olması

3. Evre 3 HT : Klinik kan basıncı ölçümünün sistolik 180 mmHg veya üzeri veya diastolik 110 mmHg veya üzeri olmasıdır.

Ofis ölçümlerine göre yapılan hipertansiyon ve sınıflaması 2013 Avrupa Kılavuzunda değişmemiştir (Tablo 1) (1).

Tablo 1. Ofis Ölçümlerine Göre Elde Edilen Kan Basıncı Seviyeleri Ve Sınıflandırması

Kategori	Sistolik (mmHg) Diastolik (mmHg)		
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120 – 129	ve / veya	80 – 84
Yüksek normal	130 – 139	ve / veya	85 – 89
Evre 1 HT	140 -159	ve / veya	90 – 99
Evre 2 HT	160 – 179	ve / veya	100 – 109
Evre 3 HT	>180	ve / veya	>110
İzole sistolik HT	>140	ve	<90

Hipertansiyon kronik bir hastalıktır ve yaşamın tüm yönlerini etkileme potansiyeline sahiptir. Tedavisi eğitim, yaşam değişiklikleri ve tıbbi tedaviyi içeren yaşam boyu devam eden bir süreçtir. Erken teşhis sonrası başlatılan yaşam tarzı değişiklikleri sayesinde erken yaşta ölüm ve hipertansiyon hastalığına bağlı komplikasyonların gerilemesi sağlanacaktır.

2.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular

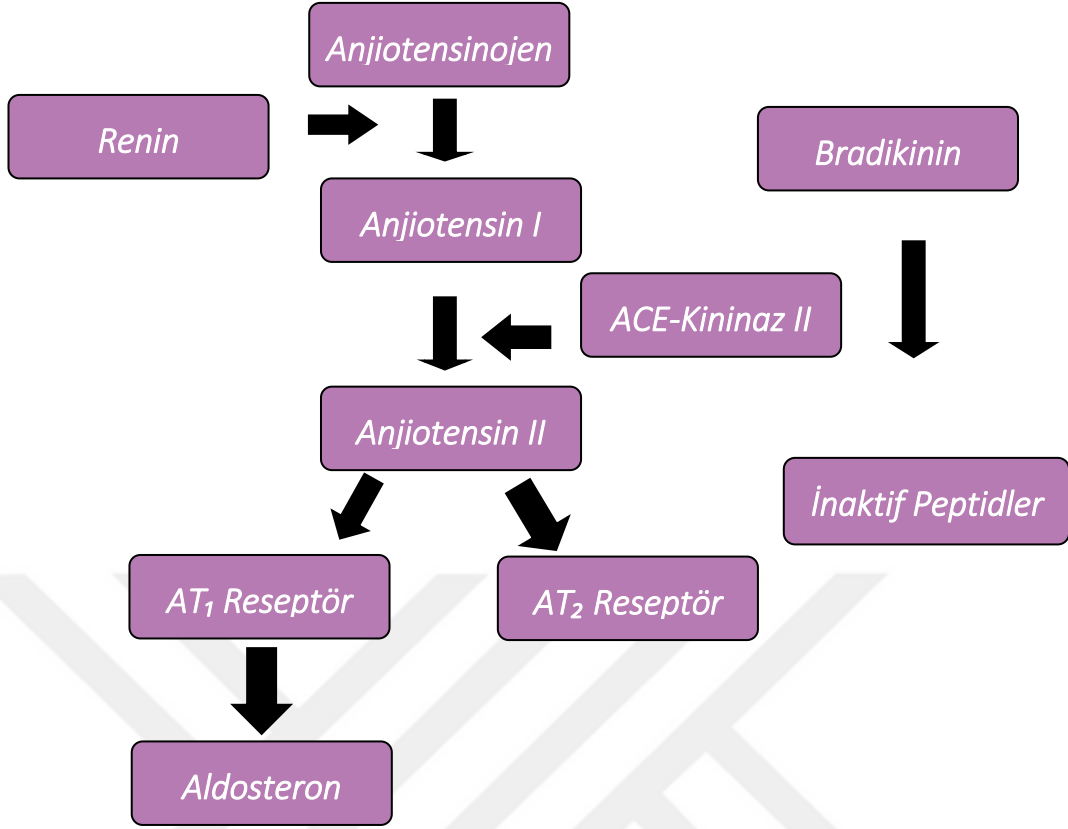
Esansiyel hipertansiyon başlangıç yıllarında genellikle herhangi bir şikayete yol açmaz ve kan basıncındaki yükselme dışında patolojik fizik bulgu da mevcut değildir. Ancak zamanla hedef organlarda (kalp, arter ve venler, retina, böbrek, beyin) oluşturduğu değişiklikler ve komplikasyonlar çeşitli semptomların ve bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi ve halsizlik gibi nonspesifik şikayetler de genellikle hafif hipertansiyonlu hastalarda görülmez. Bu tür şikayetlere kan basıncı normal olan kişilerde de aynı sıklıkla rastlanmaktadır. Hipertansiyon şiddeti artınca enseden başlayan, sabahları daha belirgin olan ve gün boyunca şiddeti azalan baş ağrıları başlar. Hipertansiyonda değişmez fizik bulgu, kan basıncının yüksek bulunmasıdır (14).

2.1.5. Tedavi

Yapılmış klinik çalışmalar hipertansiyon hastalarında antihipertansif tedavi ile kan basıncını düşürmenin kalp krizi, inme, kalp yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı gibi durumları azalttığını göstermiştir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar 5 ana grupta toplanabilir. Bunlar; Renin – anjiotensin sistemini (RAS) etkileyen ilaçlar, damar düz kasında etkili ilaçlar, diüretikler, sempatolitikler ya da adrenerjik sinir sistemi antagonistleridir (1).

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi vücut sıvılarının ve sodyum dengesinin buna bağlı olarak da kan basıncının regülasyonunda oldukça önemli yere sahiptir (15). ACEİ; anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşünü katalize eden ACE enzimini inhibe ederek güçlü bir vazokonstriktör olan ATII oluşumunu engeller. Bu enzim aynı zamanda vazodilatör bir peptid olan bradikininin parçalamakla görevlidir. ACEİ vazodilatör bir peptid olan bradikinin düzeylerini yükseltir (16, 17). Böylece vazodilatasyon sonucu periferik damar direnci düşerek antihipertansif etki meydana gelir. ACEİ ayrıca kalp ve vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve “remodelling”i azaltır. Su ve tuz tutulması etkisi de aldosteron salınımını tetikleyici etkisinin düşmesi ile azalır. ACEİ bir diğer etki gösterdiği durum; anjiotensinin sempatik ganglion ve sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımını uyarıp, norepinefrin geri alımını engellemesini, böylece tüm vücutta sempatik aktivite artışının önlenmesidir.

Anjiotensin I'in Anjiotensin II'ye dönüşmesini sağlayan ACE'nin ve renin-anjiotensin sistem komponentlerinin oküler dokuda bulunduğu bilinmektedir (18, 19). ACEİ ilaçların etki ettiği renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin ilk basamağı sayılabilecek renin enzimi mRNA'sı RPE ve koroidde gösterilmiştir (20). Anjiotensinojen enzimi pigmentsiz siliyer epitelde ve anjiotensinojen gen ekspresyonu da retina, koroid ve sklera tabakalarında gösterilmiştir. ACE; insan pigmentsiz siliyer epitelinde ve aynı zamanda retina ve koroid tabakalarında tespit edilmiştir (20,21).



Şekil 1. Renin-anjiotensin-aldosteron aksı. ACE: Angiotensin-converting enzyme (22).

Kalsiyum kanal blokörleri; vasküler düz kas ve miyokard hücre membranında adrenerjik (α_1 , β_1) ve anjiotensin II tip 1 reseptörlerin uyarılması ile çalışan, voltaj bağımlı L- Tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe eder. Damar düz kası ve miyokard hücrelerine Ca^{+2} girişini azaltarak sistolik kalsiyum düzeyini düşürüp eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarlar ve sonuçta vazodilatasyon meydana gelir. Arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması kalsiyum kanal blokörlerinin başlıca etki mekanizmasıdır (23).

2.1.6. Hipertansif Retinopati

Hipertansiyona bağlı göz komplikasyonları 18. yüzyılın ilk yarısından itibaren bilinmektedir. Göz dibinin vücutta arter ve arteriyollerin görülebildiği tek bölge olması sebebiyle bize mikrovasküler hasarı değerlendirme imkanı tanır. Hipertansiyonun göz komplikasyonları arasında retinopati haricinde retinal ven

tıkanıklıkları, retinal arter tıkanıklıkları, retinal emboli, iskemik optik nöropati, hipertansif koroidopati gibi diğer tablolar da vardır. Retina değişikliklerinin değerlendirilmesi hipertansiyon hastalığında hem tanı hem de takip açısından önemlidir (24, 25).

Hipertansif retinal vasküler belirtiler genel olarak arteriyoller değişikliklere (genel arteriyoller daralma, odaksal arteriyoller daralma, arteriyovenöz çentiklenme ve arteriyoller duvar matlaşması) ve daha çok ilerlemiş retinopati lezyonlarına (mikroanevrizmalar, leke ve alev şekilli kanamalar, pamuk lekeleri, sert eksüdalar ve optik disk şişmesi) sınıflandırılabilir. Disk şişmesi haricinde, bu belirtiler yetişkin popülasyonlarda, hatta bilinen yüksek tansiyon geçmişi olmayan kişilerde tespit edilebilir (26).

Hipertansif retinopatinin çok sayıda sınıflandırması olmakla birlikte ilk sınıflama 1939 yılında Keith, Wagener ve Barker'in oluşturduğu modeldir (27).

Evre 0 : Retinal damarlarda değişiklik yok

Evre 1 : Zor tespit edilebilen retinal arteriyel daralma

Evre 2 : Fokal düzensizlikler ile birlikte aşikar retinal arteriyel daralma

Evre 3 : Evre 2 + retina kanamaları ve/veya eksüdalar

Evre 4 : Evre 3 + disk kabarıklığı şeklindedir.

Hipertansif retinopati tedavisinde genel görüş, hipertansiyon tedavisi ile eş zamanlı evrelerde gerileme gözlenebileceği yönündedir fakat yüksek kan basıncı varlığında bu belirtiler eş zamanlı da gözleniyor olabilir (28-31).

2.2. Koroid

2.2.1. Koroid anatomisi

Koroid; Latince “membran” ve “yapı” kelimelerinden köken alan bir terimdir. Koroid dokusu ile ilgili çalışmalar çok eskilere dayanmakta olup, koryokapillaris ilk olarak 1702 yılında Hovius tarafından tanımlanmıştır (32). Koroid tabakası benzersiz anatomik ve histolojik bir yapıya sahiptir. Geniş fenestralı kapillerler ile birlikte mikrosirkülasyon sağlanmaktadır.

Arkada optik diskten önde siliyer cisme kadar uzanan, sklera ile retina arasında yerleşmiş bol damarlı bir tabaka olan koroid ile sklera arasında suprakoroid lamina adını alan potansiyel boşluk mevcuttur ve pigmentli ince bağ dokusu lifleri ile örülüdür. İçinden uzun ve kısa siliyer arter ve sinirler geçer (33).

Koryokapillaris, 40-60 mikron çapında, endoteli çok sayıda pencere içeren bir kapiller yataktır. Retinal kapillerler ile kıyaslandığında geniş çaplarda fenestralara sahiptir ve bu fenestralar moleküllerin hızlı transportunu sağlar. Arka kutupta lobüler, ekvator bölgesinde iğ şeklinde fundus periferinde merdiven tarzında patern gösteren ve end-arteriyol gibi fonksiyon gören bir sistemdir (33).

Koroidal arter ve venler birbirine paralel değildir. Koroidin arteriyel dolaşımını kısa arka siliyer arterler, iki uzun arka siliyer arter ve ön siliyer arterler sağlar. Kısa arka siliyer arter arka koroidi ve peripapiller bölgeyi beslerken; ön koroid uzun arka siliyer arterler ve ön siliyer arter ile beslenir. Ön siliyer arterler oftalmik arterin dalıdır ve rektus kasları ile öne doğru seyrederek siliyer cisme girerek iris ve ön koryokapiller tabakayı beslerler. Kan, kısa arka siliyer arterler ile koroide girer. Koroidal damarların dış tabakası Haller tabakası olarak bilinir ve göreceli olarak büyüktür ve buradaki damarlar Sattler tabakası olarak bilinen tabakadaki küçük çaplı damarlarla birleşir. Kısa arka siliyer arterler ile gelen kan bu yolla tüm koroid boyunca dağılır. İnternal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter, medial ve lateral arka siliyer arterlere ayrılır. Bu iki dalın her biri, bir uzun arka siliyer arter ve değişen sayıda kısa arka siliyer arteri oluşturur. Uzun arka siliyer arterler optik sinirden yaklaşık 3-4 mm mesafede sklerayı deler ve suprakoroidal aralıkta öne doğru seyrederek. Kısa arka siliyer arterlerin bir takım küçük dalları optik disk çevresinde anastomoz yaparak Zinn halkasını oluştururlar. Zinn halkasından çıkan küçük dalların bazıları optik siniri çevreleyen piamaterdeki kan damarları ile anastomoz yaparlar (34-36)

Koroidin en kalın kısmı arka segmentte 0.22 mm'dir. Öne doğru geldikçe inceler ve ora serratada 0.1 mm kalınlığındadır (34).

Koryokapillarisin venöz drenajı primer olarak 4 veya 5 adet vortex veni ile sağlanır. Kan koryokapillarisine varınca, ampullalara dönüşen venüller içinde toplanır. Ampullalar toplama kanalı işlevi görür. Vortex venleri üst ve alt oftalmik vene boşalır. Göz küresinin venöz drenajının büyük bir kısmını sağlayan üst oftalmik ven,

üst orbital fissürden geçip kavernoöz sinüse ilerler. Alt oftalmik ven ise üst oftalmik vene bir dal verdikten sonra alt orbital fissürden geçip pterygoid pleksusa ilerler. Az miktarda drenaj ise siliyer cisim ve ön siliyer ven yoluyla meydana gelir. Venöz anastomozlar koroid tabakada sıkça görülmektedir.

Koroid mikrosirkülasyonu segmental end-arteriol niteliğindedir. Bir prekapiller arteriolden dolan bir koryokapillaris lobülü birçok postkapiller venülden boşalır. Arteriol sistemleri arasında potansiyel anastomozlar vardır ve bunlar fizyolojik şartlarda fonksiyon göstermez.

Koroid geniş bir sinir ağına sahiptir ve hem sempatik hem de parasempatik sinir lifleri bulundurur. Parasempatik sistemin koroid kan akışı üzerinde direk etkisi görülmemektedir. Sempatik sistem koroidin kan akışını sabit tutarak otheregülasyon sağlar. Koroidin büyük kısmı yaklaşık 20 adet kısa arka siliyer sinir tarafından innerve edilmektedir. Kısa arka siliyer sinirler siliyer gangliyondan çıkar, optik sinirden yaklaşık 3-4 mm mesafede suprakoroidal alana ve ardından koroide girerler ve burada hemen çok miktarda dal verirler. Kısa arka siliyer sinirler koroide girdikten sonra miyelin kılıflarını kaybederler. Her bir sinir lifi 50 ila 100 akson içermektedir. İki adet uzun arka siliyer sinir ise koroidin ön kısmının inervasyonuna kısmen katılırlar. Uzun arka siliyer sinirler nazosiliyer sinirin dalıdır (37).

2.2.2. Koroid Histolojisi

Koroid çok sayıda kan damarları, pigmentler ve immün sistem komponentleri ihtiva eder. Histolojik olarak en içte yer alan tabakası olan *Bruch* zarı; içten dışa doğru retina pigment epiteli bazal membranı, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve koryokapillaris bazal membranı olman üzere beş kattan oluşmuştur. *Bruch* zarı floresein gibi küçük moleküllere geçirgendir. Toplamda koroid 5 histolojik tabakadan oluşur ve bunlar içten dışa sırasıyla; *Bruch* zarı, koryokapillaris, Sattler tabakası, Haller tabakası, Suprakoroid tabakadır.

Koryokapillaris kapiller ağın en yoğun olduğu yer olan foveada 10 mikron kalınlıktadır. Perifere doğru gittikçe incilir ve kalınlığı 7 mikrona düşer (37).

Kapillerler Sattler tabakasındaki arteriyollerden köken almaktadır. Sattler tabakasındaki her bir arteriyol, koryokapillariste altıgen veya lobüler şekilli bir

kapiller ağ tabakasını besler. Koryokapillarisin dış kısmında Sattler tabakasına komşu bir fibröz tabaka mevcuttur. Bu tabakadan kapillerlerin arasından geçerek Bruch membranının dış fibröz tabakasına uzanan kollajen liflerden oluşan sütunlar bulunur. Bu sütunların kapillerlerin çapının sabit tutulmasında fonksiyonu olabileceği düşünülmektedir (37).

Koroidde, ekstrasvasküler doku kollajen ve elastik lifler, fibroblastlar, vasküler olmayan düz kas hücreleri ve çok sayıda büyük melanositler içerir. Ayrıca diğer bağ dokularında olduğu gibi çok miktarda mast hücresi, makrofaj ve lenfosit bulunur. Koroid ile sklera arasında geçiş zonunu oluşturan suprakoroid tabakası kollajen lifler, fibroblastlar ve melanositler içerir. Yüksek melanosit içeriği nedeniyle koyu renklidir. Suprakoroidin en dış tabakası olan lamina *fusca* ise ince elastik ve kollajen liflerin oluşturduğu, arkada daha sıkı, önde daha gevşek sinsityal bir yapıdır (35). Yaklaşık 30 mikron kalınlığında olup, yassı fuziform melanositler, fibroblast benzeri hücreler ve yer yer miyelinli akson demetleri içerir.

Koroidin iç yüzeyi düzdür ve retina pigment epiteline sıkıca tutunur ve fotoreseptörlere kıyasla daha güçlü bir bağlantı söz konusudur. Koroidin dış yüzeyi ise pürüzlü olup skleraya önde paralel, arkada dik olarak uzanım gösteren bağ dokusu lifleri ile tutunur (32). Koroid optik sinir çevresinde, arka siliyer arterler ve siliyer sinirlerin göz küresine girdiği yerlerde ve vorteks venlerinin gözü terk ettiği bölgelerde skleraya sıkı yapışıktır (34).

2.2.3. Koroid Fonksiyonları

Vücudun en fazla kan dolaşımına sahip olan koroidin kanlanma oranı beynin on katı, böbreğin dört katı kadardır. Göze gelen toplam kanın %70'ten fazlası koroidde bulunur (32). Koroid dolaşımı koroid beslenmesi yanında retina pigment epiteli ve fotoreseptör tabakalarının da beslenmesini sağlar. Dış retinadan iç nükleer tabakaya kadar oksijen sağlaması dolayısıyla foveal avasküler zondaki nörosensöryel retina da kan akımını koroidden elde eder (37).

Koroidal sirkülasyon 700-900 µl/dak.'lık kan akımına sahiptir. Koroidal akım hızı hipoksi veya hiperoksi durumunda minimal değişime uğramasına rağmen, hiperkapni durumunda artabilir(38). Beslenme fonksiyonu dışında termoregülasyon,

koroid kalınlığının değişmesi ile retina pozisyonunun ayarlanması ve büyüme faktörlerinin salgılanması gibi özellikleri de mevcuttur (37). Diğer olası fonksiyonlar, ışık absorpsiyonuna katkı sağlaması ve kan akışının vazomotor kontrolü ile intraoküler basıncın düzenlenmesine katkı sağlaması şeklindedir (34-37). Koroid, uveoskleral yol üzerinden aköz hümörün drenajında da rol oynar.

Vücuttaki en yüksek kan akımına sahip koroidin beslediği retina, ağırlığına göre metabolizma oranı en yüksek dokulardandır. Koryokapillarisdeki akım hızı yüksek olsa da, tüm kardiyak devir sırasında kan akımı sabit değildir. Koryokapillarisin yüksek hızlı indosiyanın yeşil anjiografisi, özellikle sistolde pulsatil akım olduğuna işaret etmektedir. Koroidi terk eden venöz kanda dahi çok yüksek oksijen oranı bulunmaktadır. Koryokapillarisin üzerinde bulunan RPE hücreleri, herhangi bir dokudan daha yüksek oksijen oranına maruz kalırlar ve oksidatif hasar olasılığı da artar. Gevşek bağ dokusu, fibroblastlar ve melanositler koroid damarlarının arasına serpiştirilmişlerdir. Melanositler, retina ve RPE tarafından geçirilmiş olan aşırı ışığın emilmesine yardım eder. Koroidin hızlı kan çevrimi, ışık emilimi ile oluşan ısı enerjisinin azaltılmasına da katkı sağlar. Melanositler muhtemelen ışık hasarının neden olduğu malign değişime uğrayarak yetişkinlerdeki en sık göziçi tümörü olan melanomu oluşturabilir (39).

2.2.4. Koroid Kan Akımı Regülasyonu

Koroid kan akımı otonomik kontrol altındadır ve esas olarak sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Oküler perfüzyon basıncına bağımlıdır. Koroid dokusundaki kan akımının yüksek olmasının sebebi halen tam olarak anlaşılammakla birlikte, retina sıcaklığının sabit tutulmasında bu yüksek kan akımının rol aldığı düşünölmektedir. Ayrıca 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 görölmemektedir. Ancak dış retina tabakaları koroid kan akımına bağımlı olup, genellikle hipertansif kardiyovasküler hastalıklar ve diyabette karşılaşılabildiği şekilde koroidal kan akımında ciddi bir azalma söz konusu olursa, retinal ödem oluşmaktadır (40).

Koroid kan akımının otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmesi, sistemik hipertansiyonun etkilerinden kısmen korunmayı da sağlar. Servikal sempatik zincirin uyarılması koroidal akımı azaltır, sempatektomi ise tam tersi etki yapar (41). Koroid için otoregülasyon varlığıyla ilgili bir kanıt bulunamamıştır. Koroidal vasküler basınçta telafi edici mekanizmalar, GİB değişiklikleri ile birebir ilişkili değildir. Operasyon esnasında gözün açılması gibi durumlarda GİB ani değişiklikleri uveal effüzyona sebep olabilir (42). 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. Sistemik kan basıncının düşmesi koroidde periferik direncin düşmesine yol açar, ancak kan akımında çok az etkisi olur. Vazodilatörlerin lokal uygulanmasının da etkisi çok azdır. 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 (43).

2.2.5. Koroid Kalınlığı Değişimi

Koroid kalınlığı değişimiyle ilgili çalışmalar aslında yıllar öncesine dayanmaktadır. Koroidin yavaş akomodatif bir mekanizma ile refraktif adaptasyona katkı sağlayabileceği hipotezi uzun yıllar önce ortaya atılmıştır. Bu hipotez 1995 yılında Wallmann ve ark.'nın tavuklar üzerinde yaptıkları çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda miyopik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın önüne düştüğü hallerde, koroid kalınlığının 100 mikrona kadar artış göstererek retinayı öne doğru hareket ettirdiği ve görüntünün odaklanmasına katkı sağlandığı gösterilmiştir. Miyopik defokus konveks camlar kullanılarak oluşturulmuştur. Konkav camlar kullanılarak oluşturulan hipermetropik defokus durumlarında, yani görüntünün retinanın gerisine düştüğü hallerde ise, mekanik kısıtlamaların elverdiği ölçüde koroid kalınlığının azaldığı ve retinanın geriye doğru hareket ettiği gösterilmiştir (44).

Koroid kalınlığının değişimini izah etmek için 4 farklı hipotez ortaya atılmıştır (44):

1. Koroide su geçişini artıran büyük, ozmotik olarak aktif proteoglikanların sentezinin artması

2. Koryokapillaristeki fenestrasyonların büyüklük veya sayısının artması ile koroidal matrikste ozmotik olarak aktif moleküllerin sayısının artması

3. Ön kamaradan drenaj yolu ile koroide giren sıvı miktarının artması

4. RPE üzerinden retinadan sıvı transportundaki değişiklikler

Bu mekanizmalara ilave olarak, vasküler olmayan düz kasların tonusundaki değişikliklerin de rolü olabilir. Muhtemelen, bu mekanizmaların birkaç tanesi aynı anda etkili olmaktadır (37).

Koroidal kalınlığın daha önce yapılmış çalışmalarda diüurnal bir varyasyona sahip olduğu gösterilmiştir ve genel olarak sabah saatlerinden akşama doğru azaldığı belirtilse de farklı bir çalışmada tam tersi veriler tespit edilmiştir (45,46). Diüurnal varyasyon oluşumundaki hipotez, vücudun kan akımını etkileyen hormonal değişikliklerin sirkadyan ritmine bağlanabilir. Sabah saatlerinde artmış sempatik destek de koroidal damarları etkileyerek bu etkiye sebep olabilir (47).

2.2.6. Koroid Kalınlığının Optik Kohorens Tomografi (OKT) ile Ölçümü

OKT ilk kez 1991 yılında Huang ve ark. tarafından tanımlanmıştır (48). Örnek OKT'nin oftalmoloji alanında ilk kullanımı retina hastalıkları, ön segment ve glokomda uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir (49,50). Bu yöntem dokulardan yüksek çözünürlüklü, kesitsel görüntüler sunarak adeta bir takım patolojilerde histolojik düzeyde tanı konulabilmesini sağlar. Girişimsel olmayıp yüksek tekrarlanabilirlik özelliğinin bulunması en önemli avantajlarından (51). Retinanın kesitsel görüntülenmesini sağlaması dışında OKT cihazları ile optik sinir incelemesi, retina sinir lifi kalınlığı ölçümü ve ön segment incelemesi de yapılabilmektedir. OKT göze gönderilen ışığın geri yansımaları ölçer. Eko özelliği nedeniyle B tarayıcı ultrason ile eşleştirilebilir. Ses dalgasından farklı olarak ışık hava-doku ara yüzeyini geçebilmektedir. OKT'nin görüntü çözünürlüğü (1-15 μm) ultrasona göre 10-100 kat daha fazladır. OKT interferometrenin devrede olduğu düşük kohorensli (eşevreli) diyod laser (800-840 nm) kullanır. İnterferometre zaman değişkenine göre çalışıyor ise "Zaman bağımlı (standart) OKT" , göze giren ışığın karışık frekansına göre

çalışıyorsa “*Fourier* bağımlı-Spektral OKT” ismini alır (52). Spektral-domain OKT sistemleri yüksek çözünürlükle kaliteli görüntüler sunabilmesine karşın, standart teknik ile koroid kalınlığının ölçümünde ortalama 800 nm dalga boyunda ışık kullanılmakta olduğundan fotoreseptör ve RPE tabakası ışıkta saçılmaya yol açmaktadır. Sonuç olarak koroid gibi derin tabakalardan kaliteli görüntü elde edilememektedir (53).

Koroid kalınlığı non-invaziv olarak arka kutupta (EDI-OKT) yardımıyla ölçülebilir (54-57). 2008 yılında Spaide ve ark. spektral OKT cihazları ile EDI (*Enhanced Depth Imaging*) OKT adını verdikleri özellikle koroidin daha net görüntülenmesi ve KK ölçümünü sağlamışlardır (54). Bu teknikte OKT cihazı göze yaklaştırılarak derin dokuların net görünebilmesi sağlanmaktadır ancak görüntü terstir. Spektral OKT cihazına daha sonra eklenen bir yazılımla, çekim modları içerisinde EDI eklenmiştir ve bu sayede düz görüntü oluşmaktadır (58). Koroid kalınlığı ölçümü hiperreflektif RPE'nin dış kenarı ile sklera iç kenarı arasındaki mesafe olacak şekilde manuel olarak yapılmaktadır.

2.3. Göziçi Basıncı

2.3.1. Genel Bilgiler

Göziçi basıncı ön ve arka kamarayı dolduran aköz hümörün kornea ve skleraya karşı oluşturduğu dirençtir ve aköz üretimi ile aközün dışa akımı arasındaki denge neticesinde ortaya çıkar. 1873 yılında Leber, primer açık açılı glokom hastalığının özelliği olan artmış göziçi basıncının hümör aközün dışa akımına karşı artmış direnç sebebiyle ortaya çıktığının farkına varmıştır (59). Dışa akım, dışa akım kanallarındaki dirence ve episkleral venöz basınca bağlıdır. Aköz dışa akım hızı GİB ve episkleral venöz basınç arasındaki farkla doğru orantılıdır (60,61).

Glokom sadece göziçi basıncı değeri yüksekliği olarak nitelendirilemeyecek kadar karmaşık bir hastalıktır. Bu hastalık için esas müdahale edilebilecek gösterge ise şimdilik göziçi basıncı değeri gibi durmaktadır ancak hastalık sadece yüksek göziçi basıncının varlığı veya yokluğu şeklinde tanımlanamaz. Retina ganglion hücre hasarı, optik diskte çukurlaşma ve atrofi ile seyreden ve neticede bir takım görme

alanı kayıpları eşliğinde körlüğe kadar gidebilen bir hastalık olmakla birlikte hastalık için kontrol edebildiğimiz tek parametre olan göziçi basıncını üç faktör belirler;

- Siliyer cisimden hümör aköz yapım hızı,
- Trabeküler ağ- *Schlemm* kanal sisteminde aköz dışa akımına olan direnç; genel olarak direncin jukstakanaliküler ağdan kaynaklandığı düşünülür.
- Episkleral venöz basınç düzeyi

Genel olarak yüksek GİB hümör aköz dışa akımına olan direnç nedeniyle oluşur. Aköz dışa akım hızı GİB ve episkleral venöz basınç arasındaki farkla doğru orantılıdır (62).

2.3.2. Aköz Sıvısı Üretimi

- Siliyer cismin stromasında plazma filtratının oluşumu,
- Bu filtrattan kan-aköz bariyeri içerisinden geçerek aközün oluşumu

Üç mekanizma mevcuttur:

1. Pigmente olmayan siliyer epitelyum tarafından aktif üretim, çoğunluğundan sorumludur ve özellikle arka kamaraya sodyum iyonları yollayan Na/K ATPaz pompası olmak üzere bazı enzim sistemlerine gereksinim duyan bir metabolik olaydır.
2. Arka kamara ile siliyer çıkıntılarının kapillerleri arasında hidrostatik ve onkotik (kan plazmasındaki proteinler tarafından meydana gelen kolloid ozmotik basınç) basınca bağlı olan ultrafiltrasyon enerjisiyle bağımlı değildir.
3. Difüzyon sayesinde pasif üretim yağda eriyen maddelerin konsantrasyon gradiyentine bağlıdır. Enerjisiyle bağımlı değildir.

2.3.3. Aköz Dışa Akımı

Anatomi:

1. Trabeküler ağ: Aköz sıvısının %80'inin içerisinden geçerek gözü terkettiği, ön kamara açısında yer alan eleğe benzer yapıdır. Sırasıyla uveal,

korneaskleral ve jukstakanaliküler ağdan geçerek *schlemm* kanalına ulaşır.

- a) Uveal ağ; en içteki kısımdır ve iris ve siliyer cisim stromasından kaynaklanan ve iris kökünden *Schwalbe* çizgisine uzanan endotelial hücreler ile kaplı tel tel yapılardan oluşur. Aköz geçişine az miktarda direnç söz konusudur.
- b) Korneaskleral ağ; skleral mahmuzdan *Schwalbe* hattına kadar uzanan ve daha büyük olan orta kısımdır. Trabeküler arası mesafe uveal ağa göre daha küçük olup akıma daha çok direnç gösterir.
- c) Jukstakanaliküler (kribriiform) ağ; trabekülumun en dış kısmı olup *Schlemm* kanalının en iç kısmındaki endotelyum ile korneaskleral ağı bağlar. Yoğun ekstraselüler matrikse gömülü hücreler ve dar interselüler mesafeler sayesinde aköz akıma normal direncin büyük kısmını burası sağlar.

2. *Schlemm* kanalı: Septalarla köprülenmiş perilimbal sklerada yer alan dairesel kanaldır. İç duvarı, hücreler arası porlarla aközü transfer eden dev vakuollerin bulunduğu düzensiz içi endotelial hücrelerle kaplıdır. Dış duvarı ise düz yassı hücrelerle kaplıdır ve kanalı oblik açılarla terk eden ve episkleral venlerle direkt veya indirekt olarak bağlanan kollektör kanalların ağızlarını içerir.

Fizyoloji

Aköz arka kamaradan ön kamaraya pupilladan geçer ve oradan gözü iki şekilde terk eder:

1. **Trabeküler** (konvansiyonel) yol dışı akımın büyük kısmını kapsar. Aköz trabekülumdan *Schlemm* kanalına geçer ve oradan da episkleral venlerle boşalır. Bu akım yüksek hacimli ve basınca hassas bir yol olup; basıncın artmasıyla akım artar. Trabeküler akım ilaçlarla (miyotikler, sempatomimetikler), laser trabeküloplasti ve filtrasyon cerrahisi ile artabilir.

2. **Uveaskleral** yol (konvansiyonel olmayan) aközün iris stroması ve siliyer kas içine girerek suprakoroidal boşluk yoluyla ön kamarayı terk eder. Uveaskleral yol dışı akımda %20'lik bir paya sahipken miyotiklerle azalırken atropin, sempatomimetikler ve prostaglandin analoglarıyla artar (63).

2.3.4. Normal Göziçi Basıncı Kavramı

Normal GİB'nın toplumdaki dağılımı 11-21 mmHg arasındadır. 21 mmHg üzerindeki değerlere diğer risk faktörleriyle değerlendirilerek şüphe ile yaklaşılmalıdır. Genel olarak normal GİB; optik diskte glokomatöz harabiyet oluşturmeyen değer olarak tanımlanabilir. Sabah saatlerinde genellikle daha yüksek değerler alınır (64). Normotansif glokom hastalarında glokomatöz hasar 21 mmHg altında da ortaya çıkabilir. Oküler hipertansiyon olgularında ise GİB 30 mmHg'ya çıkmasına rağmen bu düzeylerde herhangi bir patoloji görülmez. GİB seviyesi glokomatöz hasarda etkili olmasına rağmen tek etkili faktör değildir. Birçok glokom olgusunda, GİB'nın çok yüksek olduğu ve optik sinir aksonlarının tam fonksiyon görebilmesi için bu düzeyin düşürülmesi gerektiği savunulur. Ancak, optik siniri etkileyebilecek diğer patofizyolojik mekanizmaları olan olgularda, GİB düşürülmesine rağmen optik sinir hasarında progresyon görülebilir.

Göziçi basıncını etkileyen etmenler; ölçüm saati, egzersiz, sıvı alımı, kalp atımı, nefes alma, topikal ve sistemik ilaçlar şeklinde sıralanabilir. Hormonlar (tiroid, kortikosteroid), nöral uyarılar, obezite, sıkı kravat, valsalva manevrası, nefes tutma, kapak spekulumu, göz kapaklarına bası gibi sebepler de hatalı ölçümlere yol açabilmektedir (65). Çoğu çalışmada kafein ile GİB arasında direkt ilişki kurulamamıştır. Alkol tüketimi GİB'de geçici bir düşme oluşturur. Esrar kullanımı GİB düşürür ancak kısa süreli ve sistemik olarak zararlıdır. Yatarken ölçülen GİB, dikey pozisyonda ölçülenden episkleral venöz basıncın artması nedeniyle daha yüksektir. Göze ait faktörlere bakıldığında GİB değerine etkili faktörler arasında; korneal kalınlık, kurvatür ve hidrasyon mevcuttur (66). Yapılan bir çalışmada tavşanda hümor aköz ve oküler dokulardaki ACE inhibisyonunun göziçi basıncı azalttığı saptanmıştır (67). IV verilen fluoksetinin (serotonin uptake inhibitörü) GİB

yükselttiği (68), dopamin tedavisindeki yükselmenin birkaç hafta içinde tolere edilebilirken genel durumu kritik olanlarda GİB yükselttiği (69), midazolam maleat ve diazepam tiopentalin GİB'ni aynı derece düşürdüğü fakat süksinilkolin veya trakeal entübasyondaki artışı engelleyemediği gösterilmiştir (70). Fiziksel aktivite ile yapılan çalışmalarda valsalva manevrası ile ortalama göziçi basıncı artışının 10.2 mmHg olduğu belirtilmiştir (71). Fiziksel aktivitenin GİB değerini azalttığı yönünde de çalışmalar vardır (72). Sağlıklı gebe olmayan genç bayanlarla karşılaştırıldığında 3. trimesterdeki gebelerde GİB değerleri ve bu değerlerin günlük fluktuasyonun daha az olduğu gözlenmiştir (73).

2.3.5. Fluktuasyon

Normal GİB gün içerisinde sıklık değişimlere uğrar. Kan basıncı, kalp atışı, ve solunum ile ilişkili olarak diüurnal patern gösterebilir. "Diüurnal GİB" tanımlaması bize gündüz saatlerindeki GİB değerlerini ifade eder. Sabah saatlerinde fazla olan GİB, öğleden sonra ve akşamüzeri daha düşük değerlerde seyrederken farklı diüurnal paternler de gözlenebilir. Normal gözlerde genelde ortalama 5 mmHg'lik diüurnal patern olabilir. Oküler hipertansiyonlu veya glokomlu gözler daha geniş GİB değer aralıkları gösterebilir.

2.3.6. Göziçi Basıncının Ölçümü

Klinik şartlarında GİB ölçümü gözü çökerten veya düzleştiren kuvvetin değerlendirilmesiyle yapılır. Aplanasyon tonometresi en çok kullanılan yöntemlerdendir. Imbert-Fick kuralına göre; kuru, ince duvarlı bir küre içindeki basınç, kürenin belli bir yüzeyinin düzleştirilmesi için gereken kuvvetin bu yüzeyin alanına bölünmesi ile elde edilen değere eşittir ve bu yöntem bu kurala dayanmaktadır. $B=K/A$ (B=Basınç, K=Kuvvet ve A=Alan) eşitliğine göre aplanasyon tonometresinde, kornea düzleştirilmesi için uygulanan kuvvetin düzleştirilen alana oranı değerlendirilerek GİB ölçülür (74).

GİB manometrik olarak direkt olarak ölçülebilir ancak bu invaziv bir yöntemdir. Bu yaklaşım, korneal kesiden ön kamaraya yerleştirilen kanül yardımıyla

olur. Kanülün diğer ucu sıvı dolu bir tüpe bağlı olup sıvının seviyesi göziçi basıncını işaret eder. Tüp basınca duyarlı membran içeren sıvı dolu bir rezervuara da bağlı olabilir. Membran hareketi optik ya da elektronik olarak kaydedilir (75).

Goldman Aplanasyon Tonometresi ile 3.06 mm çaplı bir korneal alanın düzleştirilmesi için gereken kuvvet ölçülür. Bu çap değerinde; gözyaşı tabakasının tonometre kafasına uyguladığı kapiller çekim kuvveti ile korneanın düzleştirmeye olan direnci eşitlenir ancak bu ölçüm santral kornea kalınlığından (SKK) önemli oranda etkilenmektedir. GİB mmHg biriminde, gram olarak uygulanan düzleştirici kuvvetin tam 10 katına eşittir. Görüntü-ayırıcı bir prizma sayesinde düzleştirilen alan yüksek doğrulukta değerlendirilebilir. Gözyaşı tabakasına uygulanmış floresein ile düzleştirilecek olan alanın sınırları boyanır. Oluşan yarım daireler oküler pulse (göz nabızı) ile hareket eder ve yarım dairelerin iç kenarları birbirine orta noktada dokununcaya kadar ayarlama düğmesi çevrilir. Bu tonometre ölçümleri güvenli, kolay uygulanan ve çoğu klinik durumda hassas olan ölçümlerdir. Oküler rijiditeden hemen hemen hiç etkilenmez. En güvenli ve geçerli olanıdır. Fazla veya az miktardaki floresein varlığında ölçüm hatalı olabilir. Korneal ödem, göz kapağının aşırı sıkılması, yüksek korneal astigmatizma gibi durumlarda yanlış değerler bulunabilir. Perkins tonometresi taşınabilir özellikte dengelenmiş bir aplanasyon tonometresidir (62).

Aplanasyon tonometresi haricindeki yeni geliştirilmiş yöntemler özellikle korneal kalınlık ve sertlik farklılıkları nedeniyle oluşan hataları azaltmayı amaçlamaktadır. Bu teknolojinin bir örneği olan dinamik kontur tonometre (DKT) düzleştirme kullanmayan bir kontakt tonometredir. DKT doğrudan ve sürekli GİB ölçümü yaparak kornea kalınlığından ve kornea kurvatüründen bağımsız değerler sunar (76, 77).

Non-kontakt (hava püskürtmeli) tonometreler belli bir hava kuvveti kullanılarak korneada belli bir alanın düzleştirilmesi için gereken süreyi belirleyerek GİB'ni göze değmeden ölçer. Pnömotonometrik ölçümler daha çok bir tarama veya ön ölçüm olarak değerlendirilmeli ve mutlaka Goldmann Aplanasyon Tonometresi ile karşılaştırılmalıdır (62).

Korneanın küçük bir alanını düzleştiren taşınabilir elektronik aplanasyon cihazları (Tono-Pen gibi), özellikle korneal skar veya ödem bulunan durumlarda

kullanılırdır. Pnömatik tonometre ya da pnömotonometre, silastik bir zar ile kaplanmış gaz dolu bir haznedan meydana gelmiş bir basınç algılama sistemine sahiptir. Haznedeki gaz bir boşaltma deliğinden dışarı çıkar. Zar korneaya dokunduğunda boşaltma deliği küçülür ve haznedeki basınç artar. Bu cihaz da korneada küçük bir alanı düzleştirir ve bu yüzden korneal skar veya ödem varlığında kullanılırdır (62).

Schiötz tonometresi, belli bir ağırlığın korneada oluşturduğu çöktürmenin değerlendirilmesi ile GİB ölçer. Nadir olarak kullanılır (78).

GİB, göz küresine parmakla basınç uygulanması ile de tahmin edilebilir. İki göz arasında karşılaştırma yapılabilir. En deneyimli eller bile bu yöntemde yanılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için 09.06.2014 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan çalışma hakkında aydınlatılmış onam alındı. Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ağustos 2014 – Mayıs 2015 tarihleri arasında “Hipertansif Retinopati” araştırılması amacıyla yönlendirilmiş yeni tanı konulmuş hipertansiyon hastaları dahil edildi. Tüm hastalara hipertansiyon tanısı kardiyoloji veya nefroloji uzmanı tarafından konulduktan sonra ACEİ (Perindopril arjinin) (Coversyl 5 mg, Servier, Fransa) veya CaKB (Amlodipin besilat) (Norvasc 5 mg tablet, Pfizer, ABD) tedavisi başlandı. Yaş ve cinsiyet açısından hipertansiyon hastaları ile uyumlu, herhangi bir nedenle göz muayenesi için Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve detaylı göz muayenesi sonucunda oküler yüzey hastalığı (kuru göz, konjonktivit, blefarit, şalazyon, keratit... gibi) ve refraksiyon kusuru (<5 D) dışında ek bir oküler problemi tespit edilmemiş sistemik açıdan sağlıklı gönüllüler ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. 33 sağlıklı gönüllünün 66 gözü ve ACEİ tedavisi alması planlanan 21 arteriyel hipertansiyon hastasının 42 gözü ile CaKB tedavisi planlanan 25 arteriyel hipertansiyon hastasının 50 gözü prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların hipertansiyon tanısı konulduğu gün (bazal), ilaç tedavisi başladıktan sonraki 3. ve 6. ay muayeneleri rutin olarak yapıldı. Sağlıklı gönüllülere de aynı düzenle muayeneleri yapıldı.

1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri :

- Hipertansif hasta grubu için:
 - Sistemik olarak sadece primer hipertansiyona sahip olması
 - Primer hipertansiyon tanısının yeni konulması
 - Koroid kalınlığını etkileyebilecek ek bir oküler hastalığının bulunmaması
 - 18-60 yaş arasında olması
 - Görme keskinliği düzeyinin tashihsiz veya tashihle tam olması
 - Daha önce HT açısından herhangi bir tedavi başlanmamış olması
 - Çalışmaya katılım hususunda gönüllü olunması

- Sağlıklı kontrol grubu için:
 - Primer hipertansiyon dahil ek bir sistemik hastalığının bulunmaması
 - 18-60 yaş arasında olması
 - Koroid kalınlığını etkileyebilecek ek bir oküler hastalığının bulunmaması
 - Görme keskinliği düzeyinin tashihle ve tashihsiz tam olması
 - Çalışmaya katılım hususunda gönüllü olunması

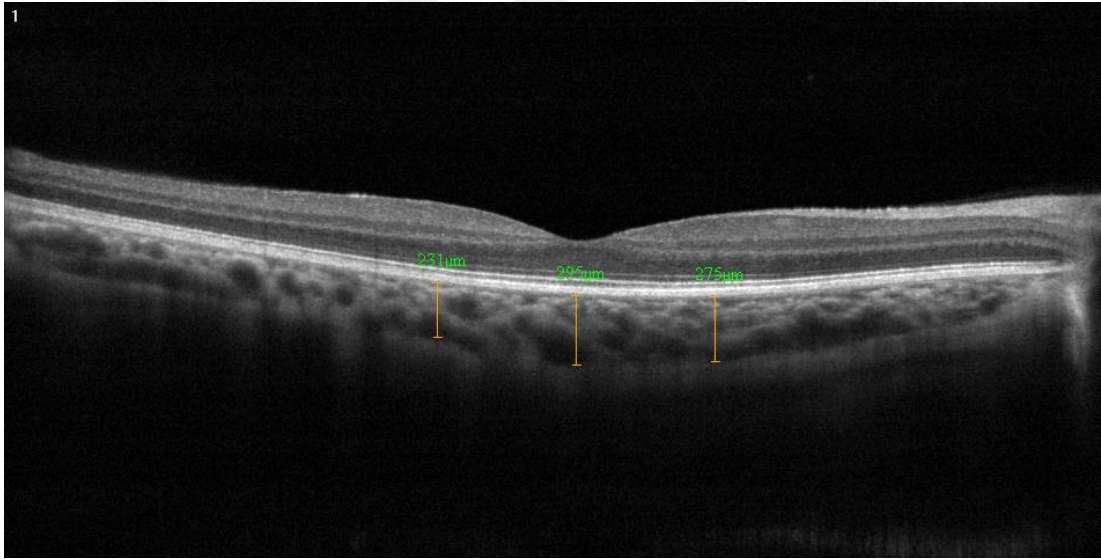
2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri :

- Hipertansif hasta grubu için:
 - Oküler cerrahi ve/veya travma öyküsü olması
 - Sferik eşdeğeri $\geq 5D$ olan refraksiyon kusuru mevcudiyeti
 - Refraksiyon kusuru haricinde bilinen başka bir okuler patolojisinin olması
- Sağlıklı kontrol grubu için:
 - Oküler cerrahi ve/veya travma öyküsü olması
 - Sferik eşdeğeri $\geq 5D$ olan refraksiyon kusuru mevcudiyeti
 - Oküler yüzey hastalığı veya refraksiyon kusurunun hipertansif grupla benzerlik oluşturmaması veya bu durumlar dışında bilinen başka bir okuler patolojisinin olması

Tüm katılımcılara ait demografik bilgiler kaydedildi. Bazal, 3. ve 6. ayda gerçekleştirilen her bir muayene esnasında refraksiyon kusuru ölçümleri, görme keskinliği ve göziçi basıncı değerleri not edildi. Her biri 5'er dakika dinlendirildikten sonra arteriyel kan basıncı ölçümleri ölçüm yapılan sağ kol desteklenerek Sfigmomanometre cihazı kullanılarak yapıldı ve her seferinde aynı koldan ölçüm alındı. Biyomikroskopik muayene ile ön segment incelemesi ardından katılımcıların her iki gözüne %1'lik tropikamid (Tropamid Forte; Bilim ilaç, Türkiye) ve %2,5'lük fenilefrin HCl (Mydfrin; Alcon, Teksas, ABD) damlaları birer kez damlatılarak fundusları detaylı olarak değerlendirildi. Hipertansif retinopati evrelemeleri Keith-Wagener-Barker sınıflamasına göre 4 evreye ayrılarak yapıldı. Hipertansif retinopati bulunmayan katılımcılar "Evre 0" olarak nitelendirildi.

Fundus muayenesi sonrasında tüm hastaların OKT ölçümleri yapıldı.

Anti-hipertansif ajan kullanan hastalar ve sağlıklı gönüllülere ait refraksiyon kusurları otorefraktometre (Canon RK-F1; Canon, Japonya) cihazıyla ölçüldü ve en iyi görme keskinliği düzeyleri altı metre mesafeden Snellen eşeli okutularak tashihsiz ve tashihli olarak not edildi. GİB değerleri non-kontakt tonometre (Nidek NT-530P; Nidek, Japonya) ile ölçüldü. Biyomikroskop yardımıyla ön-arka segment muayeneleri detaylı şekilde yapıldı. OKT cihazı ile (Optovue RTVue, RT 100, software version 6.3, Optovue, Inc, Fremont, CA) hipertansif olguların tanı aldığı gün ve ilaç tedavisi başladıktan sonra 3. ay ve 6. ayda koroidal kalınlık ölçümleri alındı. Sağlıklı katılımcılara da ölçümler aynı aralıklarla tekrarlandı. Koroidal kalınlık, subfoveal bölgede OKT yazılımının ölçüm aracı kullanılarak manuel olarak RPE tabakasının dış kenarından başlayan ve bu kenara dik bir çizginin koroid-sklera sınırına getirilerek iki kenar arasındaki mesafe ölçümü ile değerlendirildi. Fovea ve foveadan nazale ve temporale doğru 1000µm aralıklarla toplam 3 ölçüm kaydedildi (Şekil 2). Ölçümler aynı kişi tarafından (Eİ) ve aynı saat aralığında (13.00-15.00) yapılarak istatistiksel analiz için üç ölçüme ait ortalamalar alındı.



Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen bir olgunun OKT görüntüsünde KK'nın manuel yöntemle ölçümü

Her gruptaki vakaların arteriyel kan basınçları ORTALAMA ARTERİYEL BASINÇ (OAB)= $DKB + (SKB - DKB) / 3$ formülü kullanılarak çevrildi. GİB Değerleri ve KK değerleri iki göze ait ortalamalar alınarak hesap edildi.

Nefroloji ve kardiyoloji birimlerinden yönlendirilen antihipertansif tedavi başlanması planlanan hastaların “Hipertansif Retinopati” evrelemesi Keith, Wagener ve Barker’in oluşturduğu model esas alınarak yapıldı. Hastaların düzenli olarak kullandığı antihipertansif ilaçlar not edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Olgularda elde edilen veriler SPSS 13.0.1. (SPSS, Chicago, IL; lisans no: 9069728, KTU Trabzon) bilgisayar paket programında istatistiksel analize tabi tutuldu. Ölçümsel veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak, niteliksel veriler sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası ölçümsel verilerin kıyası ANOVA (Post-hoc Tukey testi) , gruplar arası cinsiyet kıyası Ki-kare testi ile yapıldı. Gruplar arası ardışık ölçümlerin kıyasında ise tekrarlayan ölçümlerde Varyans Analizi kullanıldı. Gruplarda elde edilen ölçülebilir veriler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Testi ile incelendi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 46 arteriyel Hipertansiyon olgusunun 92 gözü, 33 sağlıklı gönüllünün 66 gözü olmak üzere toplam 79 olgunun 158 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen Arteriyel Hipertansiyon olgularından ACEİ (perindopril) başlanan hastalar Grup I (n=21), CaKB (amlodipin) başlanan hastalar Grup II (n=25); sağlıklı gönüllüler de Grup III (n=33) olarak belirlendi. Grup I'e dahil edilen katılımcıların 11'inde Evre I HTRP, 13'ünde Evre II HTRP, 1'inde ise Evre III HTRP mevcuttu. Grup II'de ise 12 katılımcıda Evre I, 9 katılımcıda ise Evre II HTRP mevcuttu. Gruplara ait yaş ortalamaları ACEİ grubunda $49,95 \pm 7,87$ (33-60), CaKB grubunda $47,96 \pm 10,77$ (23-60), kontrol grubunda $46,82 \pm 7,59$ (30-60) idi. Her üç grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0,445$).

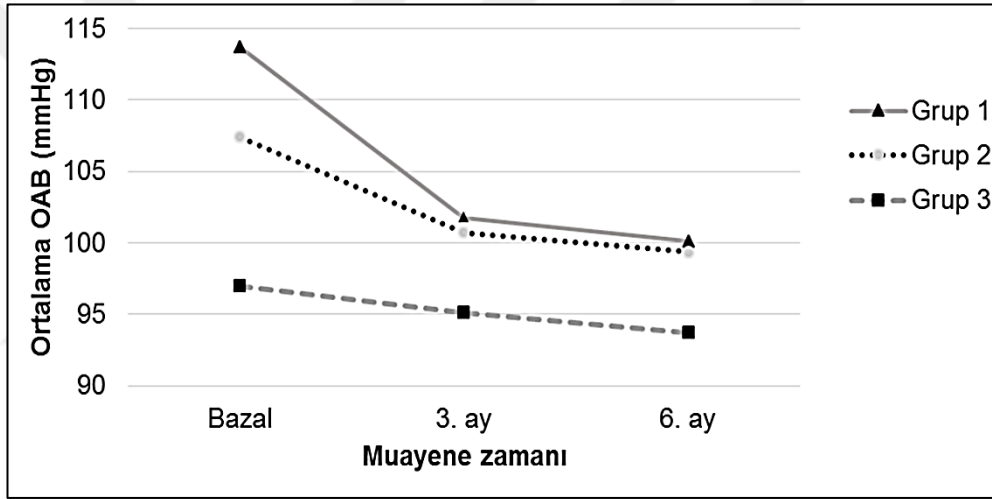
Gruplardaki cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde; ACEİ grubunda 12 kadın (%57,1), 9 erkek (%42,9); CaKB grubunda 15 kadın (%60,0), 10 erkek (%40,0); kontrol grubunda ise 18 (%54,5) kadın, 15 erkek (%45,5) mevcuttu ve gruplarda istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,917$).

Çalışmaya dahil edilen 158 gözün 42'si ACEİ grubunda, 50 göz CaKB grubunda, 66 göz ise kontrol grubundaydı. Grupların tedavi başlangıcındaki 3. ay ve 6. ay kontrol OAB değerleri arasındaki ilişki Tablo 2 ve Şekil 3'te gösterilmiştir. Kontrol grubunda başlangıçta ve sonraki tüm muayeneler arasındaki ölçümler karşılaştırıldığında OAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, Grup I ve Grup II'de bu değerlerin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (sırasıyla $p < 0,0001$, $p = 0,009$).

Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Gruplara Ait Ortalama Arteriyel Basınç (OAB) Değerlerinin Kıyas Edilmesi

GRUPLAR	OAB (mmHg)			p* Değeri
	Başlangıç	3. Ay	6. Ay	
GRUP I	113,73±10,64 (90-143,33)	101,75±8,94 (83,33-121,67)	100,08±7,44 (80-110)	p<0,0001
GRUP II	107,39±7,67 (83,33-120)	100,72±12,26 (70-123,33)	99,37±5,87 (90-111,33)	0,009
GRUP III (KONTROL)	96,97±12,63 (70-116,67)	95,1±9,6 (73,33-113,33)	93,71±8,71 (71,67- 113,33)	0,056

p* varyans analizi



Şekil 3. Çalışmadaki gruplarda müteakip ölçümlerde elde edilen ortalama arteriyel basınç (OAB) değerlerinin kıyası

Başlangıç ve 6. ay OAB değişimleri Grup I'de $11,98 \pm 13,89$ (-16,67-50); Grup II'de $6,67 \pm 16,19$ (-31,33 – 46,67); Kontrol grubunda ise $1,87 \pm 7,7$ (-13,33-20) idi. Gruplar arasında OAB değişmesi açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0,019$). Gruplar arası kıyasta bu farklılığın Grup I ve Grup II arasında anlamsız olduğu, Grup I ve Grup III (Kontrol grubu) arasında ise anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,332$, $p=0,014$). Grup II ve Grup III arasındaki farklılığın ise anlamsız olduğu görüldü ($p=0,327$).

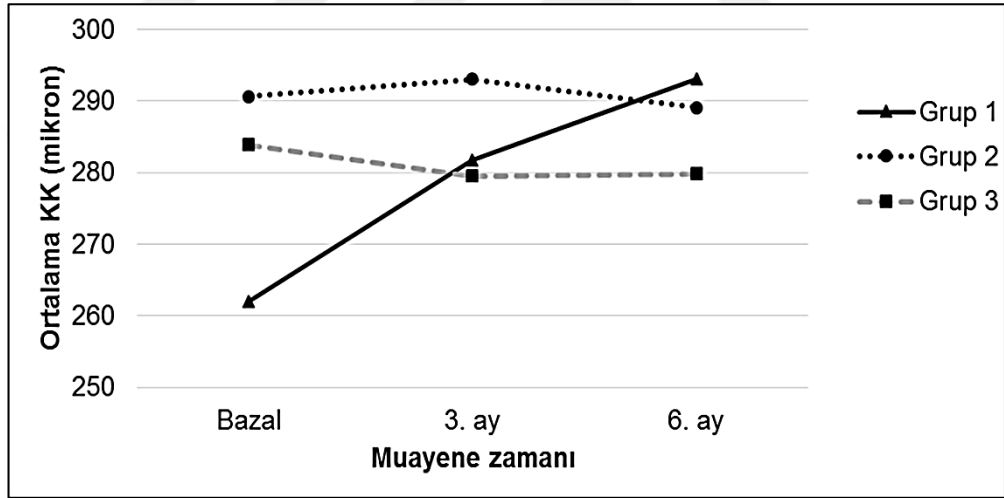
Tüm gruplar için başlangıç, 3. ay ve 6. ay muayenelerindeki KK ölçümleri arasındaki kıyaslama Tablo 3 ve Şekil 4'te gösterilmiştir. Ardışık üç seans

kıyaslandığında sadece Grup I'deki KK değerleri gittikçe artmıştır ve bu değerlerde anlamlılık gözlenmiştir (p=0,004). Diğer tüm KK ölçümlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 3. Çalışmaya Dahil Edilen Gruplara Ait Ortalama Koroidal Kalınlık (KK) Değerlerinin Kıyas Edilmesi

GRUPLAR	KK (Mikron)			p* Değeri
	Başlangıç	3. Ay	6. Ay	
GRUP I	261,99±82,98 (119,33-479,67)	281,73±64,87 (167,67-459,5)	293,15±65,21 (178,5-437,83)	0,004
GRUP II	290,63±78,56 (140,17-475,17)	293,04±84,11 (140,33-531,17)	289±74,16 (141,33-415,83)	0,943
GRUP III (KONTROL)	283,86±80,65 (152,83-559)	279,52±76,58 (160,17-511,50)	279,83±76,83 (157,5-532,83)	0,484

p* varyans analizi



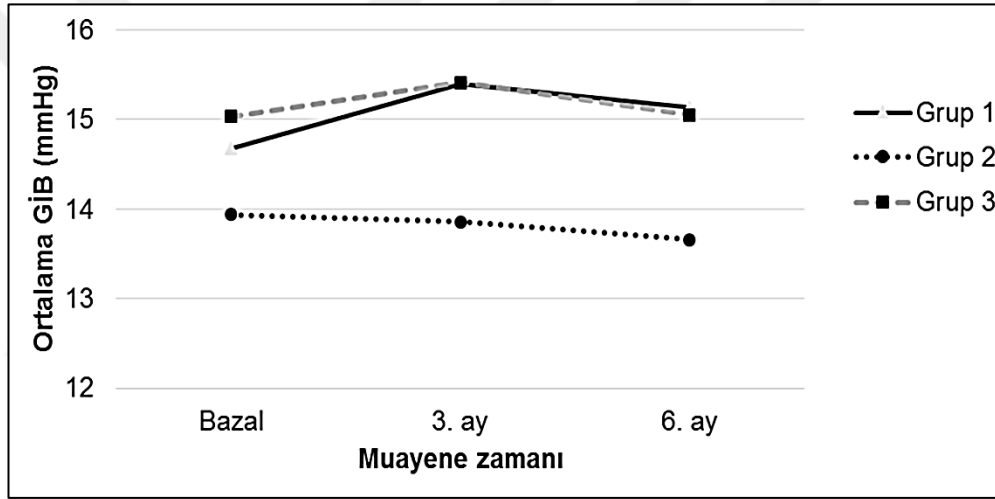
Şekil 4. Çalışmadaki gruplarda müteakip ölçümlerde elde edilen ortalama koroidal kalınlık (KK) değerlerinin kıyası

Başlangıç, 3. ay ve 6. ay muayenelerindeki GİB ölçümlerine bakıldığında, üç grup için de GİB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin gelişmediği müşahade edildi. Bu değerler arasındaki kıyaslama Tablo 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya Dahil Edilen Gruplara Ait Ortalama Göziçi Basıncı (GİB) Değerlerinin Kıyas Edilmesi

GRUPLAR	GİB (mmHg)			
	Başlangıç	3. Ay	6. Ay	p* Değeri
GRUP I	14,67±2,4 (10,5-19)	15,4±1,95 (12,5-18,5)	15,14±2,19 (10,5-19)	0,306
GRUP II	13,94±2,36 (10-20)	13,86±3,25 (9,5-21,5)	13,66±2,15 (11-19)	0,879
GRUP III (KONTROL)	15,03±2,65 (9,5-21)	15,41±3,09 (10,5-22,5)	15,05±2,83 (8,5-21,5)	0,421

p* varyans analizi



Şekil 5. Çalışmadaki gruplarda müteakip ölçümlerde elde edilen ortalama göziçi basıncı (GİB) değerlerinin kıyası

Her 3 grupta üç ardışık seansta ölçülen OAB değerleri ile KK değerleri; GİB değerleri ile KK değerleri, OAB değerleri ile GİB değerleri arasındaki ilişki korelasyon analizi eşliğinde incelendi.

Grup I'de ardışık üç seansta ölçülen OAB değerleri ile KK değerleri arasındaki tüm ilişkilerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (sırasıyla $r=0,131$, $p=0,570$; $r=-0,076$, $p=0,743$; $r=-0,304$, $p=0,181$).

Grup I'de başlangıçta ve 3. ayda ölçülen GİB değerleri ile KK değerleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla $r=0,087$, $p=0,707$; $r=-0,289$, $p=0,204$). 6. ayda zayıf da olsa bu değerler arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi ($r=-0,44$, $p=0,046$).

Grup I'de her üç seansta ölçülen OAB ile GİB değerleri arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (sırasıyla $r=0,245$, $p=0,285$; $r=-0,066$, $p=0,775$; $r=0,033$, $p=0,889$).

Grup II'de başlangıçta ve 3. ayda ölçülen OAB değerleri ile KK değerleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamsız iken 6. ayda ölçülen 3. seanstaki OAB ile KK değerleri arasında ise anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r=0,168$, $p=0,423$; $r=0,158$, $p=0,450$, $r=0,504$, $p=0,010$).

Grup II'de başlangıçta, 3. ayda ve 6. ayda ölçülen GİB ve KK değerleri arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla $r=0,068$, $p=0,748$; $r=-0,116$, $p=0,579$; $r=0,071$, $p=0,736$).

Grup II'de ardışık üç seansta ölçülen OAB değerleri ile GİB değerleri arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (sırasıyla $r=0,090$, $p=0,669$; $r=0,217$, $p=0,297$; $r=-0,172$, $p=0,412$).

Grup III'te başlangıçta, 3. ay ve 6. ayda elde edilen OAB ile KK değerleri arasındaki tüm ilişkilerin anlamsız olduğu görüldü (sırasıyla $r=-0,255$, $p=0,152$; $r=-0,128$, $p=0,478$; $r=-0,351$, $p=0,045$).

Grup III'te başlangıçta, 3. ay ve 6. ayda elde edilen GİB değerleri ile KK değerleri arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (sırasıyla $r=0,17$, $p=0,345$; $r=0,202$, $p=0,26$; $r=0,131$, $p=0,467$).

Grup III'te ardışık üç seansta ölçülen OAB değerleri ile GİB değerleri arasındaki ilişkilerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (sırasıyla $r=0,147$, $p=0,414$; $r=0,121$, $p=0,504$; $r=0,258$, $p=0,148$).

Korelasyon analizinde; her üç gruptaki her üç seansta elde edilen OAB değerleri ile KK değerleri ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($r=-0,062$, $p=0,345$).

Yine her üç grubu dahil ettiğimiz zaman tüm seanslarda elde edilen GİB değerleri ile KK ölçümleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür ($r=0,026$, $p=0,692$).

5. TARTIŞMA

Vücutta en fazla kan dolaşımına sahip olan koroid dokusu gözde en fazla metabolik aktiviteyi içeren RPE de dahil olmak üzere retina dış katları ve optik diskin beslenme ve oksijenizasyonunu sağlamasının yanında gözün ısı regülasyonunu da gerçekleştirir. Azalmış koroidal kan hacmi ve azalmış kan akımı fotoreseptör hücre disfonksiyonu ve ölümüne sebep olabilir (79). Koroid yapısını etkileyen birçok oküler hastalığın mevcut olması sebebiyle koroidin incelenmesi bu hastalıkların tanı ve takibinde oldukça önemlidir (80-83). Gözün temel fonksiyonlarında görev almasından dolayı koroidal kan akımındaki bozukluk diyabetik retinopati, yaşlılığa bağlı maküla dejenerasyonu ve glokom gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde kilit rol oynar (84). Bu yüzden koroidal kalınlık değerlendirmesi bir takım patolojilerde bize ışık tutabilir. Temel olarak koroid yoğun damarsal bir yapıya sahip olduğundan damarları etkileyen herhangi bir patolojik durumun koroid sağlığını etkileyebileceği söylenebilir. Bu durumda koroid yapısındaki değişimlerin bize sistemik sağlık yönünden yeni bir bakış kazandırabileceği düşünülebilir.

OKT kullanımından önce koroidin klinik değerlendirmesi fundus florescein anjiyografi, indosiyanın yeşil anjiyografi ve ultrason gibi yöntemlerle yapılmaktaydı. Günümüzde EDI-OKT veya Swept Source OKT gibi tekniklerle koroid görüntüsünün, damar anomalileri gösterebilen diğer tekniklerin aksine kesitsel ve in-vivo, non-invaziv görüntülenmesi yüksek tekrarlanabilirlik özelliğiyle sağlanabilmektedir (54, 85-90). Normal koroid yapısı ve bir takım patolojilerin etkisiyle koroid yapısında meydana gelen değişimler bu sayede anlaşılabilir.

Koroidal kalınlık cinsiyet, yaş, aksiyel uzunluk, diüurnal etki gibi faktörlerin yanında göze bağlı ve sistemik açıdan birçok durumdan etkilenebilmektedir.

Wei ve ark. yaptıkları çalışmada sistemik açıdan sağlıklı bireylerde subfoveal koroidal kalınlık ile erkek cinsiyet, genç yaş, kısa aksiyel uzunluk, derin ön kamara, kalın lens, daha düz kornea ve daha iyi görme keskinliği seviyesi arasında pozitif bir ilişki mevcut olduğunu belirtmişlerdir (91).

Koroid kalınlığında cinsiyete bağlı değişiklikler de belirtilmiştir. Sağlıklı genç erkeklerde koroidal kalınlık değerinin sağlıklı genç kadınlardan %18 daha kalın

olduğu saptanmıştır ve bu durumun miyopi, santral seröz koryoretinopati ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon gibi birtakım oküler patolojilere katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada kan basıncı ile koroid kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (92). Bizim çalışmamızda gruplarda kadın ve erkek katılımcı sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi.

Histolojik çalışmalara göre insan subfoveal koroidal kalınlığı doğumda yaklaşık olarak 194 μm 'dir ve 90 yaşlarında yaklaşık 80 μm düzeylerine kadar düşer (93). İlerleyen yaş da koroidal kalınlık azalmasında etkili bir faktördür (87, 89, 94-97). Koroidal kalınlığın her dekad için yaklaşık 16 μm olarak düştüğü de belirtilen bilgiler arasındadır (98). Populasyon bazlı bir çalışmada normal subfoveal koroidal kalınlık değerinin toplumda ortalama 65 yaş değeriyle yaklaşık 250 μm olduğu ve bu kalınlığın her yaş için 4 μm , her 1 D'lik miyopik kırma kusuru için 15 μm azaldığı tariflenmiştir (99). Yaptığımız çalışmada yaşın koroide olan etkilerini dışlayabilmek amacıyla katılım kriteri olarak 18 ile 60 yaş aralığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada gruplar arası kıyas yapılmamış, grup içi değişimler ön plana çıkarılmıştır.

Chen ve ark. aksiyel uzunluk ölçümünün koroid kalınlığını belirlemede ana etken olduğunu söylemişler ancak hastaların refraktif kusurlarını kaydetmemişlerdir (100). Yapılmış başka çalışmalarda yüksek miyopinin subfoveal koroidal kalınlığı etkilediği kaydedilmiştir (101, 102). Fujiwara ve ark. refraktif kusurun koroidal kalınlıkla ilişkisini tespit etmişler ancak bu ilişkinin -6D ve +6D arasında anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (103). Çalışmamızda kırma kusuru olarak sferik eşdeğeri $\geq 5\text{D}$ üzerinde olan vakalar dışlanmıştır. Bunun yanında koroid kalınlığı seviyeleri arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar gruplar arası olmadığından bu durumun çalışmaya etki etmeyeceği düşünülerek hastaların aksiyel uzunluk ölçümleri rutin olarak yapılmamıştır. Karşılaştırmalar grupların kendi içlerinde değişimsel olarak gerçekleştirilmiştir.

Tan ve ark. 12 sağlıklı katılımcıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında KK değerlerinin akşam saatleri ile kıyaslandığında sabah saatlerinde daha fazla olduğunu raporlamışlardır (104). Usui ve ark.'nın Japonya'da yaptığı bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (45). Toyokawa ve ark. çalışmalarında tam tersi olarak sabahtan akşama doğru koroidal kalınlıkta artan düzeyler tespit etmişlerdir (46).

Koroidal kalınlıkta diürnal etkinin varlığını ekarte etmek amacıyla yaptığımız çalışmada tüm katılımcılara aynı saatlerde (13.00-15.00) ölçüm yapılmıştır.

Koroidal kalınlığın göz hastalıklarıyla ilişkisi araştırılmış ve yüksek miyopi, retinal distrofi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu hastalığı, anjioid streak gibi göz hastalıklarından etkilendiği belirtilmiştir (105-107). Polipoidal koroidal vaskülopati ve santral seröz koryoretinopati, Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı gibi hastalıklar genel olarak koroidal kalınlaşmaya sebep olmaktadır (108-110).

Glokomlu hastalarda yapılmış bir takım çalışmalarda makular koroidal kalınlığın glokomlu ve glokomlu olmayan hasta gruplarında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır (111-114). Başka bir çalışmada akut primer açı kapanması glokomunda normal gözlerle kıyaslandığında koroidal kalınlığın belirgin oranda artmış olduğu belirtilmiştir (115). Pekel ve ark. yaptığı çalışmada subfoveal koroidal kalınlık ve GİB düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (116). Mwanza ve ark. 36 gözde yaptıkları çalışmada tek taraflı glokom olgularında sağlam gözler ile kıyaslama yapmışlar, AU ve GİB değerleri de dahil edildiğinde gruplar arası KK değerlerinde farklılık bulamamışlardır (117). Bizim çalışmamızda da her üç gruba bakıldığında GİB değerleri ile KK değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. Sadece korelasyon analizinde ACEİ grubunda 6. aydaki kontrolde KK ve GİB değerleri arasında; negatif ancak zayıf bir ilişki tespit edilmiştir. Bu zayıf ilişki çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta popülasyonu bireysel faktörlerinin 6. ayda farklılık sergilemesinden ya da katılımcı sayısının düşük olmasından kaynaklanabilir. Yine bu ilişkinin yalnızca tek grubun tek vizitinde saptanmış oluşu, ilacın idiyosenkratik özelliğine bağlanabilmektedir. Ancak çalışma popülasyonu bir bütün olarak ele alındığında KK ile GİB değerleri arasında korelasyon analizinde böyle bir ilişkinin bulunmaması Mwanza ve ark. çalışmasının bulgularını desteklemektedir.

Sistemik bir takım hastalıkların göz tutulumlarında da koroidal kalınlık ölçümü etkilenebilmektedir. Sistemik arteriyel hipertansiyonda; kalp, böbrekler, beyin ve gözlerin damar yapılarında patolojik sonuçlar meydana gelebilmektedir. Bu hastalıkta gözdeki değişiklikler; retinal hemorajiler, yumuşak eksudalar, intraretinal lipid birikimi, retinal kapiller ve koryokapiller tabakada damar tıkanıklıkları olarak sıralanabilir. Bu hastalıkta koroidal kalınlık değişimleri ile ilgili çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur. Ahn ve ark. hipertansif retinopati 42 gözde koroidal

permeabilite bozukluğuna bağlı koroidde interstisyel sıvı birikimi nedeniyle subfoveal koroidal kalınlık artışı tespit etmişlerdir (118). Yine de bu konuyla ilgili net konuşabilmek için daha geniş popülasyonlu, uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ileri evre HTRP bulguları olan hasta sayısının oldukça az olması sebebiyle hipertansif retinopatiye bağlı koroidal kalınlık artışı ihtimali göz önünde bulundurulmamıştır.

Kim ve ark. Behçet hastalarında yaptıkları çalışmalarında aktif faz posterior üveit durumunda koroidal kalınlıkta artış saptamışlar ve inaktif fazda da normal gözlere kıyasla koroidal kalınlığın daha fazla olduğunu kaydetmişlerdir (119). Kola ve ark. ankilozan spondilit hastalarında yaptıkları çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla KK değerlerinin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (120).

Dışarıdan alınan birtakım maddelerin de KK üzerine etkileri araştırılmıştır. Bununla ilgili yapılmış farklı iki çalışmada sildenafil ve sigara gibi kimyasalların kullanımının koroidal kalınlığı etkilediği belirtilmiştir. Sigara kullanımı ile koroidal kalınlık değerlerinde azalma gözlenirken, Vance ve ark. koroidal yapıda fosfoesteraz-5 inhibitörlerinin vazodilatatör etkilerini çalışmışlar ve nitrik oksitin vazodilatasyon etkisiyle koroidal kalınlığı arttırdığını göstermişlerdir (121, 122). Kim ve ark. da sildenafilin bu etkisini başka bir çalışma ile göstermişlerdir (123). Bu durumda koroidal kalınlığın koroidal kan akımı ile ilişkisi olabileceği akla gelmektedir. Ancak Sogawa ve ark. KK ve koroidal kan akımı arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını yaptıkları bir çalışma ile göstermişlerdir (124). Sigara kullanımı ise gözde retinal ve koroidal kan akımı azalması gibi değişikliklere sebep olabilir (125-127). Yapılmış başka çalışmalar da sigara içenlerde koroid kalınlığında azalmayı göstermiştir (128, 129). Periferal vazokonstrüksiyon neticesinde koroidal kalınlık azalması gözlendiği düşünülebilir. Çalışmamızda sigara kullanan hastaların sayısı oldukça düşük olduğundan herhangi bir istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmamışlardır.

Kiel ve Lovell, tavşan gözlerinde α -1A adreno reseptör blokajının koroidal vazodilatasyon ve azalmış vasküler tonus ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir ancak bu konu ile ilgili insan kaynaklı çalışmalar kısıtlıdır (130). İnsanlarda yapılmış başka bir çalışmada tamsulosin adlı α -1A adreno reseptör blokajı sağlayan kimyasalın koroidde aynı sonuçlara yol açtığı ve koroidal kalınlığı arttırdığı tespit edilmiştir

(131). Preeklampsili hastalarda yapılmış araştırmada artmış sistemik vasküler vazospazm neticesiyle koroid kalınlığında azalma raporlanmıştır (132). Adrenerjik ve antikolinerjik ajanların topikal uygulanmasının da koroidal kalınlık üzerinde etkileri olduğu son zamanlarda yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (133-136).

Çalışmamızda KK üzerinde etkili olduğunu düşündüğümüzde ACEİ ve CaKB gibi ilaçlarla ilgili de araştırmalar mevcuttur. Bunlardan ACEİ'lere bakılacak olursa; renin-anjiotensin-aldosteron sistemi vücut sıvılarının ve sodyum dengesinin buna bağlı olarak da kan basıncının regülasyonunda oldukça önemli yere sahiptir (137). Anjiotensin I'in Anjiotensin II'ye dönüşmesini sağlayan ACE'in ve renin-anjiotensin sistem komponentlerinin oküler dokuda bulunduğu bilinmektedir (18). Literatüre bakıldığında Zengin ve ark. yaptığı çalışmada ACEİ ajanlarla tedavi sonrası kan basıncı düşüşünün koroidal kalınlığı etkilemediği belirtilmiş, sebep olarak da koroidin yoğun sempatik inervasyonu ve otheregülasyon ile kan basıncındaki değişimi koroidal dolaşıma yansıtmadığı öne sürülmüştür (138).

Kalsiyum kanal blokerlerinin birincil etkisi hücre içine kalsiyum iyonu akımının inhibe edilerek damar düz kaslarının gevşemesini sağlamak ve çeşitli organlarda kan akımını arttırmaktır (139-142). Kalsiyum kanal blokerleri kalsiyum kanallarından kalsiyum iletimini azaltan, kimyasal ve farmakolojik olarak iki gruba ayrılan ilaçlardır. Bu ilaçların seçiciliği kalp ve düz kas hücreleri arasında değişkendir (143, 144). Nifedipin, amlodipin gibi CaKB'ler dihidropiridin türevleridir ve düz kas hücrelerine yüksek selektivite ile bağlanır. Düz kas hücrelerinde kalsiyum düzeyleri kısmen ET-1 ile regüle edilir. Retinal venlerde lokal olarak vazokonstrüktör etki gösterir. ET-1, ekstraoküler damarları daraltmasıyla, optik sinir başı kan akımını azaltmasıyla, anterograd ve retrograd aksoplazmik transportu zedelemesiyle glokom patogenezinde suçlanmaktadır (145-150). Nifedipin gibi CaKB ise endotelinin vazokonstrüktif etkilerini inhibe etmektedir (151). Yapılan çalışmalarda lacidipine, amlodipin ve nifedipinin domuz siliyer arterlerinde endotelin-1'e etki ederek vazokonstrüksiyonu önledikleri saptanmıştır (152, 153).

Çalışmamızda kullandığımız perindopril ve amlodipin etken maddeli medikal tedavilerin olgularımızda etkili şekilde OAB değerlerini düşürdüğünü ve bu etkilerinin iki ilaç arasında anlamlı bir fark oluşturmadığını gözlemledik. Zannad ve ark. da yaptıkları çalışmada perindopril ile amlodipinin antihipertansif etkilerini

kıyaslamış, çalışmanın sonucuna göre her iki ilacın pik etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, ancak bir doz atlanması durumunda 48 saatlik süre sonunda amlodipinin ortalama arteriyel basınç düşürücü etkisinin perindoprile kıyasla daha fazla olduğu saptanmıştır (154).

Bizim çalışmamızda sistemik uygulanan bir takım medikal tedavi ve maddelerin koroidal kalınlık ve dolayısıyla GİB'i etkileyebileceği göz önünde bulundurularak katılımcıların ACEİ ve CaKB tedavileri öncesi ve sonrası ölçümleri kıyaslanmıştır. CaKB ve ACEİ gibi ilaçların kullanımı sonrasında ortalama arteriyel basınçların düştüğü gözlenmesine rağmen CaKB kullanımı ile kontrol grubu kıyaslandığında arteriyel basınçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Bu durumla paralel olarak koroidal kalınlık ölçümlerine bakıldığında, ACEİ kullanılan grupta istatistik olarak anlamlı düzeyde KK değer artışı saptanmışken, CaKB kullanan grupta anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu ilaçların vazodilatasyon etkisi düşünüldüğünde ACEİ ajanların dokularda bradikinin artışına yol açarak ek bir mekanizma ile daha etkili olabileceği, anlamlı KK artışının ilacın kendi farmakolojik etkilerine bağlanabileceği akla gelmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları korelasyon analizine tabi tutarak incelediğimizde OAB ile KK değerleri arasındaki ilişkinin sadece CaKB grubunda ve yine sadece 6. ayda anlamlı olduğu görülmüştür. Bu kafa karıştıran ilişki;

1. Korelasyon analizlerinin güvenilirliğinin nispeten daha düşük olmasından,
2. Çalışmadaki katılımcı sayısının düşük olmasından,
3. 6. Aydaki elde edilen ölçümler üzerine bireysel faktörlerin farklı yönde tesir etmesinden kaynaklanmış olabilir. Nitekim tüm çalışma grupları bir bütün olarak ele alındığında OAB ile KK arasındaki korelasyonun anlamlı olmadığı görülmüştür.

Sistemik olarak başlanan bir takım medikal tedavilerin GİB düzeyini etkilemesi mümkündür. Bu tedavilerin etkilerini bilmek intraoküler basınç değişiminin altında yatan fizyolojik ve patolojik mekanizmaları anlamamızı sağlar ve sistemik bir hastalığa sahip glokom hastalarının yönetimi açısından bize yardımcı olur. Ganekal ve ark. yaptıkları çalışmada Verapamil ve Diltizem gibi CaKB ilaçların tavşanlarda GİB düşürme etkisine sahip olduklarını göstermişlerdir (155). Topikal Diltizem'in GİB düşürücü etkisine bağlı farklı hayvanlarda yapılmış birçok çalışması

mevcuttur (156-158). CaKB, oküler hipertansiyonda ve glokom hastalarında GİB düşürmek amaçlı deneysel olarak araştırılmıştır (159). Farklı çeşitlerde CaKB'nin GİB'yi düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir (160, 161). CaKB ilaçların bu etkisinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte pigmentli ve pigmentsiz siliyer epitel hücreleri arasındaki bağlantılara veya pigmentsiz siliyer hücrelerde katyon nakline müdahale ederek aköz hümör salınımını değiştirmek suretiyle etki ediyor olabileceği belirtilmiştir (162, 163). Sistemik olarak uygulanan CaKB ilaçların GİB üzerine etkilerinin daha az olduğu söylenebilir. Beatty ve ark. oral verapamilin tavşan veya insanlarda GİB düzeyini anlamlı olarak azaltmadığını belirtmişken; Payne ve ark. iv verapamilin tavşanlarda GİB düşürücü etkisini göstermişlerdir (164, 165). Yine yapılmış başka çalışmalarda sistemik CaKB uygulaması ile GİB düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (166).

Enalapril gibi topikal ACEİ damlalarının tavşanlarda ve maymunlarda GİB düşüşü sağladıkları saptanmıştır (167). Al-Sereiti ve ark. bir ACEİ olan kaptoprilin 50 mg'lık tek oral dozunun sağlıklı katılımcılarda etkili kan basıncı düşüşü sağlamasına rağmen GİB düzeyini değiştirmediğini gözlemişlerdir (168). Mehta ve ark. deneysel olarak indüklenmiş akut ve kronik glokom oluşturulmuş tavşanlarda yaptıkları çalışmada topikal perindopril uygulamasının GİB düşürdüğünü saptamışlardır ve bu etkinin ACE inhibisyonundan ayrı olarak kolinesteraz inhibisyonundan kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (169). ACEİ, GİB düşürücü etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte Anjiotensin II enzim inhibisyonu neticesiyle AT-1 reseptör aktivasyonu blokajı sebepli olabilir. ACEİ'nin PG sentezinde oldukça etkili olan bradikinin yıkılmasını bloke etmesinin de bu duruma yol açabileceği düşünülmüştür (170).

Müskens ve ark. çalışmalarında statin ve CaKB gibi sistemik kullanılan bir takım ilaçların GİB değerlerinde değişimle glokom riskini arttırabileceklerini belirtmişlerdir (171). Langman ve ark. yaptıkları çalışmada CaKB ve ACEİ ilaçların glokom progresyonu riskinde anlamlı artışa sebep olduklarını saptamışlardır (172).

Çalışmamızda arteriyel hipertansiyon tedavisinde iki farklı ilaç kullanılan her iki grupta da ortalama arteriyel basıncın düşmesine rağmen, CaKB kullanan hastalar ve kontrol grubu arasında bu düşüş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir. Koroidal kalınlık ölçümlerindeki değişim de bu durumla koreledir. Gerek

bu gruplarda gerekse de kontrol grubunda GİB değerlerinde hiçbir muayenede istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Bu çalışmada, ACEİ kullanan gruptaki anlamlı koroidal kalınlık artışı etkili ortalama arteriyel basınç azalması ve kullanılan ilacın etkili vazodilatasyon özelliğine, bradikinin birikimi gibi ek farmakolojik etkilerine ve ilacın idiyosenkrazik etkisine bağlanabilir.

Korelasyon analizlerine baktığımızda çalışmamızda değerlendirdiğimiz her iki ilacın KK üzerindeki etkilerinin çok belirgin farklar oluşturmadığı, ayrıca bu ilaçların GİB değerlerini anlamlı olarak etkilemediği genel olarak söylenebilir.

Daha fazla katılımcı sayısıyla, takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalar ile gelecekte daha net verilere ulaşılabilir. Kliniğimizde bulunan OKT ölçüm cihazında koroidin manuel olarak ölçülmesinin bireysel değişikliklerle sonuçlanabileceği ve mevcut değerleri etkilemiş olabileceği söylenebilir.

Literatürde bilgilerimiz dahilinde antihipertansif hastaların medikal tedavi öncesi ve sonrası hem KK hem de GİB değerlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışma ile literatürdeki boşluğu doldurmak, gelecekteki çalışmalara ışık tutmak amaçlanmıştır.

6. SONUÇ

1. Perindopril arjinin (5 mg) ile amlodipin besilat (5 mg) OAB değerlerini anlamlı olarak düşürmüştür.
2. Her iki grupta anlamlı OAB düşüşü olmasına rağmen perindopril arjinin (5 mg) kullanan grupta KK değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Bu perindopril arjininin farklı etki mekanizmasından ve/veya ilacın idiyosenkrazik etkisinden kaynaklanmış olabilir.
3. İlaç kullanan her iki grupta GİB değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.
4. Yapılan korelasyon analizinde her üç gruptaki her üç seansta elde edilen OAB değerleri ile KK değerleri ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
5. Yine her üç grubu dahil edildiğinde korelasyon analizinde tüm seanslarda elde edilen GİB değerleri ile KK ölçümleri arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. James PA, Oparil S, Carter BL, Eighth Joint National Committee (JNC 8) Members et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8), Supplemental Content. JAMA. 2014;311:507–20. doi: 10.1001/jama.2013.284427. , 05.04.2016
2. Kotchen T.A. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 19th ed. Edited by Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Mc Graw Hill Education; 2015. s. 1612
3. Abaoğlu-Aliksanyan: Semptomdan Teşhise 10. Baskı, Cilt1, İstanbul 2003, s. 574-594
4. Essential Hypertension : Part I: Definition and Etiology Oscar A. Carretero and Suzanne Oparil Circulation 2000;101:329-335
5. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu [son güncelleme 2000; 2 eylül 2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: http://old.tkd.org.tr/kilavuz/k03/3_18530.htm?wbnum=1103
6. NICE 2011> kılavuzlar [son güncelleme tarihi ağustos 2011; 2 eylül 2015 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf>
7. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: Companion to Brenner and Rector’s The Kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4.
8. Intersalt Co-operative Research Group. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the Intersalt study. J Hypertens.1988;6 (suppl. 4):S584–S586.
9. Sever PS, Poulter NR. A hypothesis for the pathogenesis of essential hypertension: the initiating factors. J Hypertens. 1989;7(suppl 1):S9–S12.
10. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. In: King RA, Rotter JJ, Motulsky AG, eds. The Genetic basis of Common Diseases. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 127-54.
11. Lloyd-Sherlock Peter, Beard John, Minicuci Nadia, and SE, Chatterji S Hypertension among older adults in low-and middle-income countries: prevalence, awareness and control. Int J Epidemiol (2014) 1.
12. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-223.

13. Türk Hipertansiyon Prevalans çalışması PatenT2 – Türk Hipertansiyon ve böbrek hastalıkları derneği kılavuzu, <http://www.turkhipertansiyon.org/>, 02.09.2015.
14. Kotchen T.A. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. Edited by Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Mc Graw Hill Education; 2015. s. 1621
15. Jackson KE. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 17th ed. Edited by Hardman JG, Limbird LE. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2001. p. 80942.
16. Su JB. Kinins and cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2006;12:342335.
17. Kramkowski K, Mogielnicki A, Buczko W. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:52939.
18. Cullinane, A.B., Leung, P.S., Ortego, J., Coca-Prados, M., Harvey, B.J. Reninangiotensin system expression and secretory function in cultured human ciliary body non-pigmented epithelium. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86, 676–683.
19. Van Haeringen, N.J. The renin-angiotensin system in the human eye. *Br. J. Ophthalmol.* 1996. 80, 99–100.
20. Wagner J, Jan Danser AH, Derkx FH, de Jong TV, Paul M, Mullins JJ, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:159 63.
21. Savaskan E, Loffler KU, Meier F, Muller-Spahn F, Flammer J, Meyer P. Immunohistochemical localization of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in human ocular tissues. *Ophthalmic Res.* 2004;36: 31220.
22. Kotchen T.A. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. Edited by Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Mc Graw Hill Education; 2015. s. 1614
23. Kotchen T.A. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. Edited by Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. Mc Graw Hill Education; 2015. s. 1625
24. Gunn RM: On ophthalmoscopic evidence of general arterial disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1898; 18: 356-381
25. Gunn RM: Ophthalmoscopic evidence of arterial changes associated with chronic renal diseases and of increased arterial tension. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1892; 12: 124-125

26. Wong TY, Klein R, Klein BEK, Tielsch JM, Hubbard LD, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities, and their relation to hypertension, cardiovascular diseases and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 59–80.
27. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Ann J Med Sci* 1939; 191:332–343.
28. Hamada Y, Niisato E, Otori T, et al. Ocular fundus changes in malignant or precocious stroke-prone spontaneously hypertensive rats after administration of antihypertensive drugs. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1995;22:132-133.
29. Dahlof B, Stenkula S, Hansson L. Hypertensive retinal vascular changes: relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Press* 1992;1:35-44.
30. Bock KD. Regression of retinal vascular changes by antihypertensive therapy. *Hypertension* 1984;6:158–162.
31. Morishita R, Higaki J, Nakamura F, et al. Regression of hypertension-induced vascular hypertrophy by an ACE inhibitor and calcium antagonist in the spontaneously hypertensive rat. *Blood Press Suppl* 1992;3:41-7.
32. Guyer DR, Schachat AP, Green WR. The choroid: structural considerations. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. *Retina*. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989. p.17-31.
33. Linsenmeier RA. Retinal Energy Metabolism Chapter 73. Levin LA, Albert DM, editörler. *Ocular Disease Mechanisms and Management*. USA ; 2010. sf. 574
34. Snell RS, Lemp MA. *Clinical Anatomy of the Eye*. 2nd ed. USA: Blackwell Science, Inc; 1998.
35. Apaydın C. Temel Göz Hastalıkları. In: Aydın P, Akova YA, editörler. 2. Basım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. s. 14-15
36. Network CV. Developmental Anatomy of the Retinal and Choroidal Vasculature. *The Retina and Its Disorders*. 2011:179.
37. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(2):144 –168.
38. Tutkun IT, Kardeş E. Temel Göz Hastalıkları. In: Aydın P , Akova YA, editörler. 3. Basım. Ankara: Güneş Kitabevi; 2015. Sf. 473
39. Yanoff M, Duker JS, Augsburger JJ. Yanoff & Duker: *Ophthalmology*. In: Yanoff M, ed. 3rd ed. St. Louis, MO: Mosby; 2008.
40. Ernest J.T.: The effect of systolic hypertension on rhesus monkey eyes after ocular sympathectomy. *Am J Ophthalmol* 1977; 84:341-344.

41. Alm A.: Ocular circulation. In: Hart W.M., ed. Adler's physiology of the eye, St Louis: Mosby-Year Book; 1992:198-227.
42. Weiter J.J., Schachar R.A., Ernest J.T.: Control of intraocular blood flow. II Effects of sympathetic tone. Invest Ophthalmol 1973; 12:332-334.
43. Ernest JT. Choroidal circulation. In: Ryan SJ, Ogden TE, editors. Retina. Volume 1. St.Louis, Baltimore, Toronto: The C.V. Mosby Company; 1989. p.67.
44. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, Krebs W, Christensen AM. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. Vision Res. 1995 Jan; 35(1):37-50.
45. Usui S, Ikuno Y, Akiba M, et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53:2300e7
46. Toyokawa N, Kimura H, Fukomoto A, Kuroda S. Difference in morning and evening choroidal thickness in Japanese subjects with no chorioretinal disease. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2012;43:109e14
47. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, et al. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. J Clin Endocrinol Metab. 1985;60:1210e5
48. Izatt JA, Hee MR, Swanson EA, Lin CP, Huang D, Schuman JS, et al. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1994;112 (12):1584-9.
49. Schuman JS, Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Pedut-Kloizman T, Lin CP, et al. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1995;113 (5):586-96.
50. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2008;106:426-58.
51. Özdemir H. Optik Koherens Tomografi. İçinde: Tıbbi Retina. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:10, 2009. sf. 21-36.
52. Or H. Temel Göz Hastalıkları. In: Aydın P , Akova YA, editörler. Ankara: Güneş Kitabevi; 2015. s. 98-99
53. Wu L, Marisse M, Hernandez-Bogantes E. Choroidal imaging with spectral-domain optical coherence tomography. Retina Today. 2011 January-February; 39-42.
54. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 2008 Oct;146(4):496-500.

55. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol* 2009;148:445-50.
56. Kim DY, Silverman RH, Chan RVP et al. Measurement of choroidal perfusion and thickness following systemic sildenafil (Viagra). *Acta Ophthalmol* 2013;91:183-8.
57. Sogawa K, Nagaoka T, Takahashi A et al. Relationship between choroidal thickness and choroidal circulation in healthy young subjects. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1129-32.
58. Wong IY, Koizumi H, Lai WW. Enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011 Jul;42 Suppl:S75-84.
59. Johnson M, Tamm ER. Biomechanics of Aqueous Humor Outflow Resistance. İçinde: Dartt DA, Besharse JC, Dana R, editörler. USA;2010. Sf. 163
60. Bill, A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiological Reviews* 1975;55: 383–416.
61. Bill, A. and Mäepea, O. Mechanisms and routes of aqueous humor drainage. In: Albert, D. M. and Jakobiec, F. A. (eds.) *Principles and Practice of Ophthalmology*. 1994;Vol I: Basic Sciences, ch. 12, pp. 2577–2595. Philadelphia, PA: Saunders.
62. Kanski JK: Çev: Orağlı KM. *Klinik Oftalmoloji*. Dördüncü Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. s. 183-262.
63. Aydın O'dwyer P. Temel Göz Hastalıkları. In: Aydın O'dwyer P, Aydın Akova Y, editör. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri; 2015; s.566-567.
64. Shiose Y. Intraocular pressure: New perspectives, Major Review. *Surv Ophthalmol*. 1990;34(6):413-435.
65. Brandt J. Congenital Glaucoma. In: Yanoff M. Dueker J (eds). *Ophthalmology*. London, Mosby 1999; 12: 10.2-10.3.
66. Fran Smith MA. Clinical examination of Glaucoma. In: Yanoff M, Dueker J (eds). *Ophthalmology*. London, Mosby 1999;12:4.1-4.3.
67. Shah GB, Sharma S, Mehta AA, Goyal RK. Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000 Aug;36(2):169-75.
68. Costagliola C, Mastropasqua L, Capone D, Verolino M, Ciancaglini M, Pisanti N. Effect of fluoxetine on intraocular pressure in the rabbit. *Exp Eye Res*. 2000 May;70(5):551-5.

69. Brath PC, MacGregor DA, Ford JG, Prielipp RC. Dopamine and intraocular pressure in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2000 Dec;93(6):1398-400.
70. Fragen RJ, Hauch T. The effect of midazolam maleate and diazepam on intraocular pressure in adults. *Arzneimittelforschung*. 1981;31(12a):2273-5.
71. Brody S, Erb C, Veit R, Rau H. Intraocular pressure changes: the influence of psychological stress and the Valsalva maneuver. *Biol Psychol*. 1999 Oct;51(1):43- 57.
72. Qureshi IA. Does physical fitness influence intraocular pressure? *J Pak Med Assoc*. 1997 Mar;47(3):81-4.
73. Qureshi IA. Intraocular pressure and pregnancy: a comparison between normal and ocular hypertensive subjects. *Arch Med Res*. 1997 Autumn;28(3):397-400.
74. Allingham RR (ed): *Shield's Textbook of Glaucoma*. Fifth edition. 2005. LWW, Philadelphia, 2005.
75. Schottenstein EM. Intraocular pressure and Tonometry. In: *The Glaucomas Vol I*. Ritch R, Shields MB, Krupin T (Eds). Mosby, St Louis.1996;411-421.
76. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma*. 2005;14:344-50.
77. Wysong P. Dynamic contour tonometry measurements reliable for all corneal thicknesses. *Eurotimes* 2005;10:10-11.
78. Wingert TA, Bassi CJ, McAlister WH, Galanis JC. Clinical evaluation of five portable tonometers. *J Am Optom Assoc*. 1995;66(11):670-4.
79. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. Cao J, McLeod S, Merges CA, Luttu GA *Arch Ophthalmol*. 1998 May; 116(5):589-97
80. Imamura Y, Engelbert M, Iida T, Freund KB, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:501–15.
81. Chan WM, Ohji M, Lai TY, Liu DT, Tano Y, Lam DS. Choroidal neovascularisation in pathological myopia: an update in management. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1522–8.
82. Komatsu H, Young-Devall J, Peyman GA, Yoneya S. Choriocapillary blood propagation in normal volunteers and in patients with central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:289–91. 5.
83. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Ojima A, Ogasawara M, Spaide RF. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117:1792–9.

84. McCourt EA, Cadena BC, Barnett CJ, Ciardella AP, Mandava N, Kahook MY. Measurement of subfoveal choroidal thickness using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;41(S28).
85. Regatieri C, Branchini L, Fujimoto J, Duker J (2012) Choroidal imaging using spectral domain optical coherence tomography. *Retina* 32(5):865–876
86. Branchini L, Regatieri CV, Flores-Moreno I, Baumann B, Fujimoto JG, Duker JS. Reproducibility of choroidal thickness measurements across three spectral domain optical coherence tomography systems. *Ophthalmology*. 2012; 119: 119–123. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.002 PMID: 21943786
87. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 4971–4978. doi: 10.1167/iovs.11-7729 PMID: 21622704
88. Ikuno Y, Maruko I, Yasuno Y, Miura M, Sekiryu T, Nishida K, et al. Reproducibility of retinal and choroidal thickness measurements in enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 5536–5540. doi: 10.1167/iovs.10-6811 PMID: 21508114
89. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147: 811–815. doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.008 PMID: 19232559
90. Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2009; 29: 1469–1473. doi: 10.1097/IAE. 0b013e3181be0a83 PMID: 19898183
91. Wei W, Xu L, Jonas J, Shao L, Du KF, Wang S, Chen CX, Xu J, Wang YX, Zhou JQ, You QS Subfoveal choroidal thickness: the Beijing eye study. *Ophthalmology* 2012;120(1):175–180
92. Li X, Larsen M, Munch I Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8438–8441
93. Ramrattan R, van der Schaft T, Mooy C, de Bruijn W, Mulder P, de Jong P Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris and the choroid in aging. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857–2864
94. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Apr; 51(4):2173–2176. doi: 10.1167/iovs.09-4383 PMID: 19892874
95. Manjunath V, Taha M, Fujimoto JG, Duker JS. Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography. *Am J*

- Ophthalmol. 2010 Sep; 150(3): 325–329. e1. doi: 10. 1016/j.ajo.2010.04.018
PMID: 20591395
96. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, Walsh AC, Durbin MK, Keane PA, et al. Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Sep 1; 52(9): 7019–7026. doi: 10.1167/iovs.11-8046 PMID: 21810980
 97. Agawa T, Miura M, Ikuno Y, Makita S, Fabritius T, Iwasaki T, et al. Choroidal thickness measurement in healthy Japanese subjects by three-dimensional high-penetration optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011 Oct; 249(10):1485–1492. doi: 10.1007/s00417-011-1708-7 PMID: 21556938
 98. Margolis R, Spaide R A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2012; 147:811–815
 99. Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology.* 2013;120:175–180.
 100. Chen FK, Yeoh J, Rahman W, Patel PJ, Tufail A, Da Cruz L. Topographic variation and interocular symmetry of macular choroidal thickness using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Feb 23; 53(2):975–85. doi: 10.1167/iovs.11-8771 PMID: 22232433
 101. Fujiwara T, Imamura Y, Margolis R, Slakter JS, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009 Sep; 148(3):445–50. doi: 10. 1016/j.ajo.2009.04.029 PMID: 19541286
 102. Ikuno Y, Tano Y. Retinal and choroidal biometry in highly myopic eyes with spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Aug; 50(8):3876–80. doi: 10.1167/iovs.08- 3325 PMID: 19279309
 103. Fujiwara A, Shiragami C, Shirakata Y, Manabe S, Izumibata S, Shiraga F. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography of subfoveal choroidal thickness in normal Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2012 May; 56(3):230–235. doi: 10.1007/s10384-012-0128-5 PMID: 22438195
 104. Tan C, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda S Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(1):261–266
 105. Chang L, Pan CW, Ohno-Matsui K, et al. Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:991-9.-991
 106. Ma L, Tang SM, Rong SS, et al. Association of PEDF polymorphisms with age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:9497

107. Al-Rashaed S, Arevalo JF. Long-term follow-up of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: case series and literature review. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1029-34
108. Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T, et al. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:809-15
109. Daruich A, Matet A, Dirani A, et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:82-112
110. Maruko I, Iida T, Sugano Y, Oyamada H, Sekiryu T, Fujiwara T, et al. Subfoveal choroidal thickness after treatment of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina.* 2011; 31: 510–517. doi: 10.1097/IAE. 0b013e3181eef053 PMID: 20948460
111. Maul EA, Friedman DS, Chang DS, et al. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2011;118:1571–1579.
112. Ehrlich JR, Peterson J, Parlitsis G, et al. Peripapillary choroidal thickness in glaucoma measured with optical coherence tomography. *Exp Eye Res.* 2011;92:189–194.
113. Mwanza JC, Hochberg JT, Banitt MR, et al. Lack of association between glaucoma and macular choroidal thickness measured with enhanced depth-imaging optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:3430–3435.
114. Rhew JY, Kim YT, Choi KR. Measurement of subfoveal choroidal thickness in normal-tension glaucoma in Korean patients. *J Glaucoma.* 2014;23:46–49.
115. Zhou M, Wang W, Ding X, et al. Choroidal thickness in fellow eyes of patients with acute primary angle-closure measured by enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1971–1978.
116. Pekel G, Acer S, Yağci R, Özdemir S, Kaya H, Hiraali MC, Çetin EN J. *J Glaucoma.* 2016 Feb 25. Relationship Between Subfoveal Choroidal Thickness, Ocular Pulse Amplitude, and Intraocular Pressure in Healthy Subjects.
117. Mwanza JC, Sayyad FE, Budenz DL. Choroidal thickness in unilateral advanced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 6695–6701.
118. Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55: 7775-85

119. Kim M, Kim H, Kwon HJ, et al. Choroidal thickness in Behcet's uveitis: an enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54: 6033–6039.
120. Kola M, Kalkisim A, Karkucak M, Turk A, Capkin E, Can I, Serdar OF, Mollamehmetoglu S, Ayar A. Evaluation of choroidal thickness in ankylosing spondylitis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014 Dec;22(6):434-8. doi: 10.3109/09273948.2014.928734. Epub 2014 Jul 2.
121. Sizmaz S, Küçükerdönmez C, Pinarci EY et al. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2013;97:601-4.
122. Vance SK, Imamura Y, Freund KB. The effects of sildenafil citrate on choroidal thickness as determined by enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Retina* 2011;31:332-5.
123. Kim DY, Silverman RH, Chan RVP et al. Measurement of choroidal perfusion and thickness following systemic sildenafil (Viagra). *Acta Ophthalmol* 2013;91:183-8.
124. Sogawa K, Nagaoka T, Takahashi A et al. Relationship between choroidal thickness and choroidal circulation in healthy young subjects. *Am J Ophthalmol* 2012;153:1129-32.
125. Kergoat H, Faucher C. Effects of oxygen and carbogen breathing on choroidal hemodynamics in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2906-11
126. Langhans M, Michelson G, Groh MJ. Effect of breathing 100% oxygen on retinal and optic nerve head capillary blood flow in smokers and non-smokers. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:365-9
127. Wimpissinger B, Resch H, Berisha F, et al. Response of choroidal blood flow to carbogen breathing in smokers and non-smokers. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:776-81
128. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JI, Charles S. Smoking and choroidal thickness in patients over 65 with early-atrophic age-related macular degeneration and normals. *Eye (Lond).* 2014;28:838e46
129. Ulas F, Celik F, Dogan U, Celebi S. Effect of smoking on choroidal thickness in healthy smokers. *Curr Eye Res.* 2014;39:504-11
130. Kiel JW, Lovell MO. Adrenergic modulation of choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37: 673–679.

131. Erhan Sari, Esin Sogutlu Sari, Alper Yazici, Akif Koç, Erdogan Bulbul, Arif Koytak, Sitki Samet Ermis & Muhammet Kazim Erol. The Effect of Systemic Tamsulosin Hydrochloride on Choroidal Thickness Measured by Enhanced Depth Imaging Spectral Domain Optical Coherence Tomography, *Current Eye Research*, 2015;40:10, 1068-1072, DOI: 10.3109/02713683.2014.971935
132. Atas M, Acmaz G, Aksoy H, et al. Evaluation of the macula, retinal nerve fiber layer and choroid in preeclampsia, healthy pregnant and healthy non-pregnant women using spectral-domain optical coherence tomography. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33:299-310
133. Sander BP, Collins MJ, Read SA. The effect of topical adrenergic and anticholinergic agents on the Choroidal thickness of young healthy adults. *Exp Eye Res*. 2014. 128: 181–9. doi: 10.1016/j.exer.2014.10.003 PMID: 25304219
134. Kara N, Demircan A, Karatas G, Qzgurhan EB, Tatar G, Karakucuk Y, et al. Effects of two commonly Used mydriatics on choroidal thickness: direct and crossover effects. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014. 30 (4): 366–70. doi: 10.1089/jop.2013.0093 PMID: 24476454
135. Yuvaci I, Pangal E, Yuvaci S, Bayram N, Atas M, Baskan B, et al. An Evaluation of Effects of Different Mydriatics on Choroidal Thickness by Examining Anterior Chamber Parameters: The Scheimpflug Imaging and Enhanced Depth Imaging-OCT Study. *J Ophthalmol*. 2015. 2015: 981274. doi: 10.1155/2015/981274 PMID: 26509080
136. Kim M, Kwon HJ, Lee SC. Influence of mydriatics on choroidal thickness measurement using enhanced depth imaging-OCT. *Optom Vis Sci*. 2012. 89(8): 1150–5. doi: 10.1097/OPX.0b013e318264f657 PMID: 22797514
137. Hall JE. Historical perspective of the renin-angiotensin system. *Mol Biotechnol*. 2003;24:2739.
138. Zengin MÖ, Karahan E, Özyurtlu F, Tuncer İ, Pekel N, Çınar E, Küçükerdönmez C et al. The Effect of Blood Pressure Regulation on Choroidal Thickness. *Ret-Vit* 2014;22:213-216.
139. Abernethy, D.R., Schwartz, J.B. Calcium-antagonist drugs. *N. Engl. J. Med*. 1999;341, 1447–1457
140. Braunwald, E. Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. *N. Engl. J. Med*. 1982;307, 1618–1627.
141. Cohn, J.N. Calcium, vascular smooth muscle, and calcium entry blockers in hypertension. *Ann. Intern. Med*. 1983;98, 806–809
142. Hof, R.P. Calcium antagonist and the peripheral circulation: differences and similarities between PY 108-068, nifedipine, verapamil and diltiazem. *Br. J. Pharmacol*. 1983;78, 375–394

143. Noll G, Luscher TF. Comparative pharmacological properties among calcium channel blockers: T-channel versus L-channel blockade. *Cardiology* 1998; 89(Suppl 1):10–15 2.
144. Magnon M, Gallix P, Cavero I. Intervessel (arteries and veins) and heart/vessel selectivities of therapeutically used calcium entry blockers: variable, vessel-dependent indexes. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275(3):1157–1166
145. Schmetterer L, Findl O, Strenn K, Jilma B, Graselli U, Eichler HG, Wolzt M Effects of endothelin-1 (ET-1) on ocular hemodynamics. *Curr Eye Res* 1997; 16(7):687–692 15.
146. Stokely ME, Yorio T, King MA Endothelin-1 modulates anterograde fast axonal transport in the central nervous system. *J Neurosci Res* 2005;79(5):598–607. doi:10.1002/jnr.20383
147. Haefliger IO, Flammer J, Luscher TF Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(7):2340–2343 13.
148. Prasanna G, Krishnamoorthy R, Clark AF, Wordinger RJ, Yorio T Human optic nerve head astrocytes as a target for endothelin-1. *Invest. Ophth. Vis Sci* 2002;43(8):2704–2713
149. Taniguchi T, Shimazawa M, Sasaoka M, Shimazaki A, Hara H Endothelin-1 impairs retrograde axonal transport and leads to axonal injury in rat optic nerve. *Curr Neurovasc Res* 2006;3(2):81–88 17.
150. Meyer P, Flammer J, Luscher TF Endothelium-dependent regulation of the ophthalmic microcirculation in the perfused porcine eye: role of nitric oxide and endothelins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(13):3614–3621
151. Strenn K, Matulla B, Wolzt M, Findl O, Bekes MC, Lamsfuss U, Graselli U, Rainer G, Menapace R, Eichler HG, Schmetterer L Reversal of endothelin-1-induced ocular hemodynamic effects by low-dose nifedipine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63(1):54–63. doi:10.1016/S0009-9236(98)90121-7
152. Meyer, P., Lang, M.G., Flammer, J., Luscher, T.F. Effects of calcium channel blockers on the response to endothelin-1, bradykinin and sodium nitroprusside in porcine ciliary arteries. *Exp. Eye Res.* 1995;60, 505–510.
153. Lang, M.G., Zhu, P., Meyer, P., Noll, G., Haefliger, I.O., Flammer, J., Luscher, T.F. Amlodipine and benazeprilat differently affect the responses to endothelin-1 and bradykinin in porcine ciliary arteries: effects of a low and high dose combination. *Curr. Eye Res.* 1997;16, 208–213.
154. Faiez Zannada, Corine M. Bernaudb and Renaud Fayc, for the General Physicians Investigators' Group. Double-blind, randomized, multicentre comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24 h therapeutic

coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension *Journal of Hypertension* 1999, Vol 17 No 1

155. Ganekal S, Dorairaj S, Jhanji V, Kudlu K. Effect of Topical Calcium Channel Blocker on Intraocular Pressure in Steroid-induced Glaucoma. *J Current Glau Prac* 2014;8(1):15-19.
156. Santafe, J., Martinez de Ibarreta, M.J., Segarra, J., Melena, J. A long-lasting hypotensive effect of topical diltiazem on the intraocular pressure in conscious rabbits. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1997;355, 645–650.
157. Santafe, J., Martinez de Ibarreta, M.J., Segarra, J., Melena, J. The effect of topical diltiazem on ocular hypertension induced by water loading in rabbits. *Gen. Pharmacol.* 1999;32, 201–205.
158. Siegner, S.W., Netland, P.A., Schroeder, A., Erickson, K.A. Effect of calcium channel blockers alone and in combination with antiglaucoma medications on intraocular pressure in the primate eye. *J. Glaucoma.* 2000;9, 334–339.
159. Shayegan MR, Bolorian AA, Kianoush S. Comparative study of topical application of timolol and verapamil in patients with glaucoma within 6 months. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25: 551–553.
160. Campana, G., Bucolo, C., Murari, G., Spampinato, S. Ocular hypotensive action of topical flunarizine in the rabbit: role of sigma 1 recognition sites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002;303, 1086–1094.
161. Segarra, J., Santafe, J., Garrido, M., Martinez de Ibarreta, M.J. The topical application of verapamil and nifedipine lowers intraocular pressure in conscious rabbits. *Gen. Pharmacol.* 1993;24, 1163–1171.
162. Mito, T., Delamere, N.A., Coca-Prados, M. Calcium-dependent regulation of cation transport in cultured human nonpigmented ciliary epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 1993;264, C519–526.
163. Abelson, M.B., Gilbert, C.M., Smith, L.M. Sustained reduction of intraocular pressure in humans with the calcium channel blocker verapamil. *Am. J. Ophthalmol.* 1988;105, 155–159.
164. Beatty, J.F., Krupin, T., Nichols, P.F., Becker, B. Elevation of intraocular pressure by calcium channel blockers. *Arch. Ophthalmol.* 1984;102, 1072–1076.
165. Payne, L.J., Slagle, T.M., Cheeks, L.T., Green, K. Effect of calcium channel blockers on intraocular pressure. *Ophthalmic Res.* 1990;22, 337–341.
166. Kelly, S.P., Walley, T.J. Effect of the calcium antagonist nifedipine on intraocular pressure in normal subjects. *Br. J. Ophthalmol.* 1988;72, 216–218.

167. Lotti, V.J., Pawlowski, N. Prostaglandins mediate the ocular hypotensive action of the angiotensin converting enzyme inhibitor MK-422 (enalaprilat) in African green monkeys. *J. Ocul. Pharmacol.* 1990;6, 1–7.
168. Al-Sereiti MR, Turner P. Effect of captopril (an angiotensin-converting enzyme inhibitor) on intraocular pressure in healthy human volunteers. *J Ocul Pharmacol.* 1989;Spring;5(1):1-5.
169. Mehta A, Iyer L, Parmar S, Shah G, Goyal R. Oculohypotensive effect of perindopril in acute and chronic models of glaucoma in rabbits. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010;88(5):595-600. doi: 10.1139/y10-026.
170. Fletcher, E.L., Phipps, J.A., Ward, M.M., Vessey, K.A., Wilkinson-Berka, J.L. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: Its influence on neurons, glia and the vasculature. *Prog. Retin. Eye. Res.* 2010;29 (4), 284–311.
171. Müskens RP, de Voogd S, Wolfs RC, et al. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2007;114:2221–6.
172. Langman M, Lancashire R, Cheng K, et al. Systemic hypertension and glaucoma: mechanisms in common and co-occurrence. *Br J Ophthalmol* 2005;89:960-3.