

Primer Açık Açılı Glokom Hastalarında Otomatik Pupillometri ile Ölçülen Pupilla Karakteristikleri: Randomize Klinik Çalışma

Pupillary Characteristics Measured by Automated Pupillometry in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma: Randomized Clinical Study

^{id} Mert ŞİMŞEK^a, ^{id} Ali Mert KOÇER^a, ^{id} Emine ŞEN^a, ^{id} Ufuk ELGİN^a

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: Primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında statik ve dinamik pupilla fonksiyonlarını tespit etmek ve glokom evresi ile ilişkisini değerlendirmek. **Gereç ve Yöntemler:** Bu kesitsel-karşılaştırmalı çalışmaya, glokom birimimize başvuran yeni tanı PAAG olguları ve herhangi bir oküler/orbital hastalığı olmayan sağlıklı katılımcılar dâhil edildi. PAAG'li katılımcılar glomatöz hasar evresine göre erken evre (Grup 1; n=32), orta evre (Grup 2; n=35) ve ileri evre (Grup 3; n=30) olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu sağlıklı 30 katılımcıdan oluşturuldu (Grup 4). Bir otomatik pupillometri sistemi ile hastaların pupilla fonksiyonları değerlendirildi. Statik karakteristikler skotopik, mezopik, düşük fotopik ve yüksek fotopik pupilla çapı (PÇ, mm); dinamik karakteristikler ise dinlenim çapı (DÇ, mm), pupilla kontraksiyon genişliği (PKGen, mm), pupilla kontraksiyon gecikmesi (PKG, ms), pupilla kontraksiyon süresi (PKS, ms), pupilla kontraksiyon hızı (PKH, mm/s), pupilla dilatasyon gecikmesi (PDG, ms), pupilla dilatasyon süresi (PDS, ms) ve pupilla dilatasyon hızı (PDH, mm/s) idi. Elde edilen veriler gruplar arasında varyans analizi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Kontrollerle karşılaştırıldığı zaman yüksek fotopik PÇ değeri orta ve ileri evre glokom grubunda anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla p=0,003 ve p=0,001). DÇ, PKS, PDG ve PDH açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (tüm değerler için p>0,05). PKGen, PKG ve PKH parametreleri açısından orta ve ileri evre glokom olgularında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilirken (tüm değerler için p<0,05); PDS ölçümü sadece ileri evre glokom grubu ile kontrol olguları arasında anlamlı idi (p=0,004). **Sonuç:** Glokom evresinde ilerleme ile birlikte pupilla fonksiyonlarında kantitatif değişimler gözlemlendi. Bu sonuçlar, glokomun otonom sinir disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

ABSTRACT Objective: To determine static and dynamic pupillary functions in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and evaluate their association with glaucoma stage. **Materials and Methods:** In this cross-sectional comparative study, newly diagnosed POAG patients and healthy control participants were included. POAG participants were classified as early stage (Group 1; n=32), moderate stage (Group 2; n=35) and advanced stage (Group 3; n=30) according to the stage of glaucomatous damage. The control group consisted of 30 healthy participants (Group 4). Pupillary functions of the patients were evaluated with an automatic pupillometry system. Static characteristics were scotopic, mesopic, low photopic, and high photopic pupil diameter (PD, mm); dynamic characteristics were resting diameter (RD, mm), amplitude of pupil contraction (APC, mm), latency of pupil contraction (LPC, ms), duration of pupil contraction (DPC, ms), velocity of pupil contraction (VPC, mm/s), latency of pupil dilation (LPD, ms), duration of pupil dilation (DPD, ms), and velocity of pupil dilation (VPD, mm/s). The data obtained were evaluated by analysis of variance between groups. **Results:** The high photopic PD value was found to be significantly higher in the moderate and advanced stage glaucoma group compared with the controls (p=0.003 and p=0.001, respectively). There was no significant difference between the groups in terms of RD, DPC, LPD, and VPD (p>0.05 for all). While a significant difference was detected in moderate and advanced stage glaucoma patients in terms of APC, LPC, and VPC parameters compared to the control group (p<0.05 for all), DPD measurement was significant only between the advanced glaucoma group and control subjects (p=0.004). **Conclusion:** Quantitative changes in pupillary functions were observed with the progression of the glaucoma stage. These results showed that glaucoma may be associated with autonomic nervous dysfunction.

Anahtar Kelimeler: Otonom sinir sistemi; primer açık açılı glokom; pupillometri

Keywords: Autonomic nervous system; primary open angle glaucoma; pupillometry

Correspondence: Mert ŞİMŞEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: mertsimsek86@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 02 Feb 2021 Accepted: 12 Apr 2021 Available online: 20 Apr 2021

2146-9008 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Glokom, optik siniri oluşturan retina gangliyon hücrelerinde (RGH) ve aksonlarında progresif kayıp ile seyreden ve karakteristik görme alanı (GA) defektine neden olan heterojen bir hastalık grubudur.¹ Tanı ve takipte optik sinir başına yönelik yapısal (tarayıcı lazer polarimetri, heidelberg retinal tomografi, optik koherens tomografi gibi) ve fonksiyonel (elektrofizyolojik testler, GA analizi gibi) testler ile glokom hasar tespiti ve izlemi yapılmaktadır.^{2,3} Glokomun geri dönüşümsüz görme kaybı ile seyretmesi, erken tanı ve müdahalelerin önemini ortaya koymaktadır.⁴ Bunun için tanınal testler ile birlikte ek risk faktörlerinin de her hasta için belirlenmesi, hastalığın seyrinde ve yapacağımız planlamamızda etkili olabilir.⁵

Otonom sinir sistemi disfonksiyonu, glokom patofizyolojisinde bir risk faktörü olarak düşünülmektedir.^{6,7} Glokomlu olgularda kalp atış hızı değişiklikleri, sirkadiyen ritm bozuklukları, oküler hemodinamik değişiklikler, göz içi basınç (GİB) dalgalanmaları gözlemlenmiştir.⁸ Bu bulguların, otonom sinir disfonksiyonu sonucu olduğu ve glokom ile otonom sinir disfonksiyonun ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Son yıllarda gelişen teknolojik ilerlemeler sayesinde pupillometri cihazları ile objektif, tekrarlanabilir ve güvenilir ölçümler elde edilebilmektedir.⁹ Bu sayede farklı ortam aydınlatma seçenekleri ile pupilla çapına (PÇ) yönelik statik ve pupilla hareketlerine yönelik dinamik veriler sağlanmaktadır. Çeşitli çalışmalar primer açık açılı glokom (PAAG) olgularında pupiller cevapta değişiklikler saptamıştır.^{10,11} Çalışmamızda farklı evrelere sahip glokomlu olgularda pupillanın statik ve dinamik karakteristiklerini tespit etmek istedik. Bu sayede bu hastalık grubunda, patofizyolojide suçlanan otonom disfonksiyon varlığının tespiti için otomatize pupillometrik ölçümlerin yeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu kesitsel ve karşılaştırmalı çalışmaya Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi glokom birimine başvuran yeni tanı almış 97 PAAG'li hasta ve günlük polikliniğimize rutin kontrolleri için başvuran 30 sağlıklı olgu dâhil edildi. Ankara Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındıktan sonra çalışma başlatıldı (Rapor No: E-19-70, Tarih: 01.10.2019). Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve onam formları alındı. Çalışmada uygulanan bütün prosedürler Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütüldü.

Çalışmaya dâhil edilen katılımcılar 4 gruba ayrıldı. Bunlar; (i) erken evre hasarı olan PAAG hastaları (n=32), (ii) orta evre hasarı olan PAAG hastaları (n=35), (iii) ileri evre hasarı olan PAAG hastaları (n=30) ve (iv) oküler hastalık bulunmayan sağlıklı kontrol olguları (n=30) idi.

Sekonder nedenli (eksfolyasyon, pigmenter, travmatik, lens ile indüklenmiş, üveitik, neovasküler, iyatrojenik, intraoküler hemoraji, intraoküler tümör ve ekstrabulbar nedenler) glokom olguları ve PAAG haricinde ek oküler hastalığı olan olgular (korneal hastalık, retinal hastalık, optik nöropatiler, nistagmus, şaşılık) çalışmaya dâhil edilmedi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) <20/100 olan olgular çalışma kapsamında değerlendirilmedi. Ayrıca iris fonksiyonlarını etkileyebileceği için irise yönelik lazer uygulaması, geçirilmiş intraoküler ve intraorbital cerrahi öyküsü, konjenital iris anomalileri, brimonidin, siklopentolat, tropikamid ve pilokarpin türevi topikal ajan kullanımı içeren olgular çalışma dışında bırakıldı.¹²

Tüm PAAG olgularında Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçülen GİB, santral korneal kalınlık (SKK), biyomikroskopik ön ve arka segment göz içi muayene bulguları, optik koherens tomografi (OKT; Spectralis, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) ile bakılan retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizi ve GA analizi (Humphrey VF analyzer 750i, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD) rutin olarak gerçekleştirildi. Refraksiyon bozukluğu dışında ek oküler hastalığı olmayan sağlıklı kontrol olgular detaylı biyomikroskopik ve gereken olgularda yardımcı tanı yöntemlerine (OKT, GA, fundus fluorescein anjiyografi, OKT-anjiyografi, elektrofizyolojik testler) başvuru olarak seçildi.

PAAG tanısı Avrupa Glokom Topluluğunun rehberine göre konuldu.¹³ Buna göre >21 mmHg GİB, Shaffer gonyoskopik evreleme ile evre 3-4 açık açı, cup/disk oranı ≥ 0.3 , rimde lokalize hasar ve/veya

çentiklenme, ISNT kuralında bozulma, peripapiller koroidal atrofi, kıymık hemoraji gibi optik diskte glokomatöz değişimler, RSLT kalınlığında inceleme ve nazal step, arkuat skotom, periferik daralma gibi glokomatöz GA kayıpları tanıda yer aldı. PAAG tanılı katılımcıların erken, orta ve ileri evre hasar gruplandırılmasında ise Hodapp-Parrish-Anderson evrelemesi kullanıldı.¹⁴

Tüm katılımcılara farklı bir günde aynı teknisyen tarafından bir otomatik pupillometri cihazı (Mon-Pack One, Vision Monitor System, Metrovision, Perenchies, Fransa) ile pupillometrik ölçümler yapıldı. Bu sistem, tam karanlık altında binoküler olarak pupillaların kantitatif ölçümlerine izin veren yakın kızılötesi aydınlatma (880 nm) ve yüksek çözünürlüklü bir kamera (940 nm) içermektedir. Pupillometrede bulunan yazılım, kontrollü aydınlatma koşulları altında ölçümlerin doğruluğunu (0,1 mm keskinlikte) test eder ve görüntülerdeki pupilla konuturunu otomatik olarak belirler. Öncelikle skotopik (0,1 cd/m²), mezopik (1 cd/m²), düşük fotopik (10 cd/m²) ve yüksek fotopik (100 cd/m²) olarak 4 farklı aydınlatma seviyesinde statik pupillometri ölçümleri ile milimetre (mm) cinsinden PÇ'leri ölçüldü. Daha sonra 5 dk karanlık adaptasyonu sonrası 90 sn süreyle dinamik pupillometri ölçümleri elde edildi. Stimülasyon uygulama süresi 200 ms, stimülasyon uygulamama süresi 3300 ms, toplam parlaklık 100 cd/m², toplam yoğunluk 20 cd.s/m² parametreleri ile beyaz ışık flaşları kullanılarak gözlerin gerçek zamanlı dinamik ölçümleri alındı. Ardışık verilen görsel ışık flaşlarına pupilla cevabı ile dinlenme çapı (DÇ; mm), pupilla kontraksiyon genliği (PKGen; mm), pupilla kontraksiyon hızı ve pupilla dilatasyon hızları (sırasıyla PKH ve PDH; mm/s), pupilla kontraksiyon gecikmesi ve pupilla dilatasyon gecikmesi (sırasıyla PKG ve PDG; ms) ve pupilla kontraksiyon süresi ve pupilla dilatasyon süresi (sırasıyla PKS ve PDS; ms) parametreleri elde edildi.

Teknisyen, çalışmadaki her katılımcı için arka arkaya 3 ölçüm gerçekleştirdi ve ortalama değerler istatistiksel analizde kullanıldı. Katılımcı ve teknisyenin manuel hatalarını önlemek için cihazın otomatik modu kullanıldı ve çalışmaya sadece yüksek kaliteli görüntüler dâhil edildi. Sirkadiyen varyasyonun, pupiller yanıt üzerindeki etkisini ortadan kaldır-

mak için tüm pupillometri ölçümleri günün aynı saatinde (13.30-15.30) ve aynı çevresel koşullarda yapıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler IBM SPSS (versiyon 22; Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapma kullanılarak verildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Varyanslar homojen olmadığı için dinamik ve statik pupillometri parametreleri 4 grup arasında Welch ANOVA testi ile karşılaştırıldı. p değerinin 0,05 altında olduğu analizler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda ikişerli "post hoc" karşılaştırmalar Games-Howell testi ile yapıldı.

BULGULAR

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,067 ve p=0,189). EİDGK, GİB, SKK, ortalama deviasyon [mean deviation (MD)] ve C/D değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi. Yapılan "post hoc" analizler ile EİDGK, GİB ve SKK açısından anlamlı farkın ileri evre glokom grubu ile kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklandığı tespit edildi (her 3 karşılaştırma için p<0,001). MD ve C/D oranlarında tüm 2'li "post hoc" analizlerde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi (tüm değerler için p<0,05) (Tablo 1).

Tablo 2 tüm grupların pupillometri ölçümlerinden elde edilen statik değerleri göstermektedir. Skotopik, mezopik ve düşük fotopik PÇ değerleri gruplar arasında anlamlı farklılığa sahip değildi (sırasıyla p=0,121, p=0,496 ve p=0,108). Yüksek fotopik PÇ değerinde orta ve ileri evre glokom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler mevcutken (sırasıyla p=0,003 ve p=0,001), erken evre glokom grubu ile kontrol grubu arasında fark tespit edilmedi (p=0,227).

Tablo 3 tüm grupların dinamik pupillometri ölçümlerini göstermektedir. DÇ, PKS, PDG ve PDH

TABLO 1: Gruplar arasında demografik ve klinik verilerin dağılımı.

	Erken evre grup 1 (n=32)	Orta evre grup 2 (n=35)	İleri evre grup 3 (n=30)	Kontrol grubu grup 4 (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	52,41±5,70	58,88±4,33	60,04±4,51	55,54±2,64	0,067
Cinsiyet (e/k)	18/14	16/19	20/10	15/15	0,189
EİDGK (LogMAR)	0	0,06±0,01	0,42±0,06	0	<0,001
GİB (mmHg)	16,41±2,90	16,78±2,41	18,45±2,67	15,59±1,54	0,009
SKK (µm)	530,5±28,8	529,3±25,6	511,7±20,9	532,6±29,1	0,004
MD (dB)	-3,44±1,02	-8,99±1,25	-14,61±1,87	-	<0,001
C/D oranı	0,41±0,08	0,58±0,07	0,81±0,10	0,12±0,01	<0,001

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; GİB: Göz içi basıncı; SKK: Santral kornea kalınlığı; MD: Ortalama deviasyon; C/D: Cup/disk. p=Cinsiyet için ki-kare testi; yaş, EİDGK, GİB, SKK, MD ve C/D için Welch ANOVA testi kullanıldı. Koyu renkli değerler istatistiksel anlamlı değerleri göstermektedir.

TABLO 2: Grupların statik pupillometri ölçümleri.

	Erken evre grup 1 (n=32)	Orta evre grup 2 (n=35)	İleri evre grup 3 (n=30)	Kontrol grubu grup 4 (n=30)	p değeri
Skotopik PÇ (mm)	5,5±0,9	5,9±0,6	5,5±0,7	5,7±0,7	0,121
Mezopik PÇ (mm)	4,3±0,6	4,4±0,8	4,3±0,7	4,3±0,5	0,496
Düşük fotopik PÇ (mm)	3,3±0,6	3,6±0,6	3,7±0,5	3,4±0,4	0,108
Yüksek fotopik PÇ (mm)	2,4±0,3	3,1±0,5	3,2±0,5	2,2±0,3	0,0230
					p ¹⁻⁴ =0,227
					p ²⁻⁴ =0,003
					p ³⁻⁴ =0,001

PÇ: Pupilla çapı; p=Welch ANOVA testi. Koyu renkli değerler istatistiksel anlamlı sonucu göstermektedir.

TABLO 3: Grupların dinamik pupillometri ölçümleri.

	Erken evre grup 1 (n=32)	Orta evre grup 2 (n=35)	İleri evre grup 3 (n=30)	Kontrol grubu grup 4 (n=30)	p değeri
Dinlenme çapı (mm)	4,9±0,6	5,1±0,4	5,0±0,5	5,1±0,5	0,154
Pupilla kontraksiyon genliği (mm)	1,59±0,36	1,30±0,32	1,21±0,27	1,64±0,35	0,022
					p ¹⁻⁴ =0,188
					p ²⁻⁴ =0,009
					p ³⁻⁴ =0,001
Pupilla kontraksiyon gecikmesi (ms)	280,1±32,2	295,7±35,2	306,3±38,9	278,9±31,6	0,007
					p ¹⁻⁴ =0,390
					p ²⁻⁴ =0,003
					p ³⁻⁴ =0,002
Pupilla kontraksiyon süresi (ms)	581,3±65,2	599,4±72,3	575,0±61,4	584,3±56,6	0,313
Pupilla kontraksiyon hızı (mm/s)	5,3±0,7	4,3±0,5	4,0±0,4	5,3±0,6	0,010
					p ¹⁻⁴ =0,607
					p ²⁻⁴ =0,005
					p ³⁻⁴ =<0,001
Pupilla dilatasyon gecikmesi (ms)	845,4±68,6	850,1±71,5	832,2±77,3	864,4±71,0	0,101
Pupilla dilatasyon süresi (ms)	1.635,8±79,0	1.587,2±81,5	1.522,4±78,7	1.618,5±82,2	0,028
					p ¹⁻⁴ =0,099
					p ²⁻⁴ =0,067
					p ³⁻⁴ =0,004
Pupilla dilatasyon hızı (mm/s)	1,9±0,5	2,0±0,4	1,9±0,4	2,1±0,3	0,477

p=Welch ANOVA testi. Koyu renkli değerler istatistiksel anlamlı sonucu göstermektedir.

değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,154$, $p=0,313$, $p=0,101$ ve $p=0,477$). PKGen değeri kontrollerle karşılaştırıldığında hem ileri evre glokom grubunda ($p=0,001$) hem de orta evre glokom grubunda ($p=0,009$) daha düşük saptandı. PKG süresi, hem ileri evre hem de orta evre glokom grubunda kontrol grubuna göre daha uzun idi (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,003$). Kontrollerle kıyaslandığı zaman PKH, orta evre ve ileri evre glokom grubunda anlamlı olarak azalmıştı (sırasıyla $p=0,005$ ve $p<0,001$). PDS ölçümü sadece ileri evre glokom olgularında sağlıklı kontrollere göre daha kısa saptandı ($p=0,004$). Ayrıca PKGen, PKG, PKH ve PDS parametreleri açısından erken evre glokom grubu ile kontrol olguları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (tüm değerler için $p>0,05$).

TARTIŞMA

Glokom patofizyolojisi henüz net aydınlatılabilmemiş değildir. Genetik, vasküler faktörler, mekanik bası, eksitotoksisite, oksidatif stres ve immünitenin risk faktörleri arasında yer aldığı çalışmalarla kanıtlanmıştır.¹ Ayrıca otonom sinir sistemi disfonksiyonunun sistemik kan basıncı ve oküler kan akımı değişikliklerine neden olarak glokom insidansını artırdığı bildirilmiştir.¹⁵ Amerika’da yapılan 2 farklı çalışmada, otonomik disfonksiyon sonucu ortaya çıkan hem yüksek hem de düşük sistemik arteriyel kan basıncının glokom riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{16,17}

Otonom sinir sistemi içerisinde parasempatik ve sempatik aktivite bir denge içerisinde fonksiyon gösterir. Kan basıncı, vücut ısısı, vasküler tonus, kalp hızı, solunum hızı, terleme, yutma, hırsızma, cinsel aktivite, PÇ ve akomodasyon otonom sinir sistemi fonksiyonları ile gerçekleştirilir.¹⁸ Parasempatik uyarı koroidal kan basıncını artırırken, sempatik uyarı buna zıt etki gösterir.¹⁵ Dolayısıyla sempatik aktivasyon, damarlarda kan akımının azalmasına böylelikle hücrelerin beslenememesine yol açabilir. Koroidal kan akımı, optik sinir başının prelaminar kan akımına direkt olarak etkilidir.¹⁹ Kuryshva ve ark., hem normotansif hem de yüksek tansiyonlu glokom hastalarında, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun ön planda olduğu otonom sinir sistemi disfonksiyonunu göstermişlerdir.²⁰ Benzer olarak Gherghel ve

ark. yeni tanı almış PAAG hastalarında, tanı anında yapılan kardiyak otonomik değerlendirilmede sempatik tonusta artış gözlemlenmişlerdir.²¹

Yapmış olduğumuz çalışmada orta ve ileri evre glokom olgularında, otomatik pupillometre ölçümlerinde sağlıklı kontrol olgulara göre anlamlı değişimler saptadık. Literatürle birlikte değerlendirildiğinde, bu değişimler glokom olgularında sempatik-parasempatik innervasyon dengesizliğinden kaynaklanmış olabilir. Ancak erken evre glokom olgularında, kontrol katılımcılara göre baktığımız statik ve dinamik pupillometre parametrelerinde anlamlı fark saptamadık. Bu durumun 2 nedeni olabilir. İlki erken evre olgularda, otonom sinir sistemi disfonksiyonunun subklinik aşamada olup henüz kliniğe yansımamış olabileceği ihtimalidir. İkincisi ise glokom hastalarında, otonom sinir sistemi disfonksiyonunun hastalığın başlangıcına etki etmesinden ziyade hastalığın progresyonu ile sonradan bozulma göstermiş olabileceği ihtimalidir. Bu durumun, ileride yapılacak prospektif çalışmalar ile gösterilmeye değer bir bilgi olduğunu düşünmekteyiz.

Pupillalar dinlenimde iken temel olarak sempatik sinir sistemi kontrolü altındadır. Flaş ışık altında parasempatik aktivasyon olurken, normal aydınlatılan ortamda her 2 sistem de dengeli aktivite gösterir.²² Park ve ark. glokomlu katılımcılarda dinamik pupillometri ile iris ve pupilla fizyolojisini değerlendirdikleri çalışmalarında, ileri evre glokom olgularında (çalışmalarında kriter olarak MD $\geq 6,0$ dB olarak alınmış) erken evre glokom olgularına göre (MD $< 6,0$ dB) yüksek fotopik koşullarda PÇ değişiminde azalma ve PKS’inde kısalma tespit etmişlerdir.²³ Buna göre ileri evre glokom hastalarında, erken evre olgulara göre parasempatik sistem disfonksiyonu gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada, eşlik eden kardiyak otonomik disfonksiyonu olan glokom hastaları, kardiyak otonomik disfonksiyonu olmayan glokom hastalarına göre skotopik koşullarda ve fotopik koşullara geçiş evresinde daha büyük PÇ değerlerine sahipti. Bu sonuçlar, eşlik eden kardiyak otonomik disfonksiyonu olan glokom hastalarında, sempatik aktivasyonun daha belirgin olduğu ve parasempatik yolak defisitini daha net olarak gösterdi. Park ve ark.’nın yapmış oldukları çalışmaya benzer olarak çalışmamızda orta ve ileri evre glokom

grubunda, kontrol katılımcılara göre yüksek fotopik PÇ değerlerini daha yüksek bulurken, PKH'de azalma tespit ettik. Çalışmamızda Park ve ark. çalışmasına ek olarak PKGen'de azalma, PKG'sinde uzama ve PDS'sinde azalma gözlemledik. Bulgularımız glokom evresi ile artan sempatik otonom sinir sistemi aktivasyonu ve parasempatik sinir disfonksiyonu bulgularını desteklemektedir.

Martucci ve ark. bilgisayar temelli monoküler dinamik pupillometri yaptıkları glokomlu olgularda pupil kontraksiyon yüzdesi, pupil kontraksiyon hızı ve minimum PÇ parametrelerinin glokom evresi ile korele olduğunu göstermişlerdir.¹² Bu sonuçların, optik nöropatiye sekonder afferent yol defisitinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızın artı yönü ise kullanılan otomatik pupillometrinin, binoküler değerlendirmeye olanak sağlaması ve statik pupilla ölçümlerinin de yapılmış olmasıdır. Chang ve ark. otomatize binoküler pupillometri ile pupilla fonksiyonlarına baktıkları glokom hastalarında pupilla refleks yanıtlarının tahmini RGH sayısı ile ilişki olduğunu bildirmişlerdir.²⁴ Buna göre tahmini RGH sayısı yüksek olan olgular daha geniş pupilla yanıt genliğine, daha kısa yanıt gecikmesine, daha hızlı kontraksiyon hızına, daha kısa maksimum kontraksiyon süresine ve daha uzun maksimum dilatasyon süresine sahipti. Bu bulgular, glokom evresi ile pupillometri arasındaki korelasyonu desteklemektedir.

GİB seviyesi üzerinde sağlıklı bir otonom sinir sisteminin regüle edici etkisi bulunmaktadır. Merkezi otonom düzenleyici nöronların bulunduğu dorsomedial ve perifornikal hipotalamusun kimyasal uyarımının GİB seviyesinde belirgin yükselmeye neden olduğu gösterilmiştir.²⁵ Bu önemli bilgidir çünkü GİB'deki diurnal varyasyon, kontrollere kıyasla PAAG hastalarında daha yüksektir.²⁶ Otonom disfonksiyonun vasküler sirkülasyon bozukluğuna neden olması ile birlikte GİB'deki bu normalden geniş dalgalanmalar, GİB seviyesinden bağımsız olarak muhtemelen PAAG'ye katkıda bulunur.¹⁸ Park ve ark. kardiyak otonom sinir disfonksiyonu eşlik eden glokom olgularının daha progresif seyirle ilişkili olabileceğini bildirmiştir.²³ Buradan yola çıkarak glokom hasta grubunda, objektif otomatik pupillometre ölçümü değerli olabilir. Bu sayede pupilla disfonksi-

yonu varlığı test edilerek, otonom disfonksiyonun bu hastaların takibinde ek bir risk faktörü olarak saptanabilmesine veya bu risk faktörü saptanan olgularda gelecekte muhtemel bir terapötik hedef olarak kullanılabilmesine olanak sağlayabilir.

Çalışmamızda kısıtlayıcı yönler de bulunmaktadır. İlki ve en önemlisi, çalışmamızın tasarımı otonom sinir sistemi disfonksiyonunun glokom hasta grubunda patofizyolojik yerini tam olarak açıklayamamasıdır. Özellikle erken evre glokom olgularının ileriye dönük kohort araştırmaları ile otonom sinir disfonksiyonun varlığı ya da sonradan gelişimi ile glokom patofizyolojisindeki yeri daha net aydınlatılabilir. İkincisi, otonom sinir sistemi fonksiyonunu gösterecek diğer testler (kalp hızı ve kan basıncı varyasyon testleri, sempatik deri cevabı, termoregülatuar ter testi gibi) ile pupillometri ölçümlerimizin desteklenmemiş olmasıdır. Otonomik disfonksiyonu gösteren ilave testler yapabileseydik, çalışmamız çok daha değerli olabilirdi. Ancak hastanemizin dal hastanesi olması ve diğer bölümlerin hastanemizde yer alması bu kısıtlamamızın temel nedeni olmuştur.

SONUÇ

Sonuç olarak orta ve ileri evre glokom olgularında, otomatize pupillometri ile ölçülen pupilla cevaplarında değişiklikler mevcuttur. Glokom olgularında, otonom sinir sistemi fonksiyonunun dengesi sempatik yolak lehine bozulma eğilimindedir. Otonomik disfonksiyonun glokom patofizyolojisindeki yeri için kapsamlı ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mert Şimşek, Ufuk Elgin; **Tasarım:** Mert Şimşek, Ufuk Elgin; **Denetleme/Danışmanlık:** Mert Şimşek, Ali Mert Koçer, Emine Şen, Ufuk Elgin; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Mert Şimşek, Ali Mert Koçer; **Analiz ve/veya Yorum:** Emine Şen,

Ufuk Elgin; **Kaynak Taraması:** Mert Şimşek, Ali Mert Koçer, Emine Şen, Ufuk Elgin; **Makalenin Yazımı:** Mert Şimşek, Ufuk Elgin; **Eleştirel İnceleme:** Ali Mert Koçer, Emine Şen; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ali Mert Koçer, Emine Şen; **Malzemeler:** Mert Şimşek, Ali Mert Koçer, Emine Şen, Ufuk Elgin.

KAYNAKLAR

1. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Primary open angle glaucoma. In: Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV, eds. Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. 8th ed. Missouri: Mosby; 2009. p.239-65. [\[Crossref\]](#)
2. Michelessi M, Lucenteforte E, Oddone F, Brazzelli M, Parravano M, Franchi S, et al. Optic nerve head and fibre layer imaging for diagnosing glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD008803. [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
3. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(13): 225-34. [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
4. Kastner A, King AJ. Advanced glaucoma at diagnosis: current perspectives. *Eye (Lond).* 2020;34(1):116-28. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
5. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in adults-screening, diagnosis, and management: A review. *JAMA.* 2021;325(2):164-74. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Park HY, Park SH, Park CK. Central visual field progression in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(4):2557-63. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Lindemann F, Kuerten D, Koch E, Fuest M, Fischer C, Voss A, et al. Blood pressure and heart rate variability in primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Curr Eye Res.* 2018;43(12):1507-13. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Gherghel D, Hosking SL, Orgül S. Autonomic nervous system, circadian rhythms, and primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(5):491-508. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Tekin K, Kiziltoprak H, Sekeroglu MA, Yetkin E, Bayraktar S, Yilmazbas P. Static and dynamic pupil characteristics in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Clin Exp Optom.* 2020;103(3):332-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Sarezyk D, Volpe NJ, Park MS, Tanna AP. Correlation between inter-eye difference in average retinal nerve fiber layer thickness and afferent pupillary response as measured by an automated pupillometer in glaucoma. *J Glaucoma.* 2016;25(3):312-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Rukmini AV, Milea D, Baskaran M, How AC, Perera SA, Aung T, et al. Pupillary responses to high-irradiance blue light correlate with glaucoma severity. *Ophthalmology.* 2015; 122(9):1777-85. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Martucci A, Cesareo M, Napoli D, Sorge RP, Ricci F, Mancino R, et al. Evaluation of pupillary response to light in patients with glaucoma: a study using computerized pupillometry. *Int Ophthalmol.* 2014;34(6): 1241-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(5):73-127. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
14. Hodapp E, Parrish R, Anderson DR. *Clinical Decisions in Glaucoma.* St. Louis, MO, USA: Mosby Incorporated.; 1993. [\[Link\]](#)
15. Asefa NG, Neustaeter A, Jansonius NM, Snieder H. Autonomic dysfunction and blood pressure in glaucoma patients: The lifelines cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(11):25. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
16. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, Azen SP, Varma R; Los Angeles Latino Eye Study Group. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(6):2872-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
17. Kim H, Choi B. Nonlinear Relationship Between Blood Pressure and Glaucoma in US Adults. *Am J Hypertens.* 2019;32(3):308-16. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Pasquale LR. Vascular and autonomic dysregulation in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(2):94-101. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
19. Reiner A, Fitzgerald MEC, Del Mar N, Li C. Neural control of choroidal blood flow. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:96-130. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
20. Kuryshva NI, Ryabova TY, Shlapak VN. Heart rate variability: the comparison between high tension and normal tension glaucoma. *EPMA J.* 2018;9(1):35-45. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
21. Gherghel D, Hosking SL, Armstrong R, Cunniffe IA. Autonomic dysfunction in unselected and untreated primary open angle glaucoma patients: a pilot study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2007;27(4):336-41. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Mathôt S. Pupillometry: Psychology, Physiology, and Function. *J Cogn.* 2018;1(1):16. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
23. Park HL, Jung SH, Park SH, Park CK. Detecting autonomic dysfunction in patients with glaucoma using dynamic pupillometry. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(11):e14658. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
24. Chang DS, Arora K, Boland MV, Friedman DS. The relationship between quantitative pupillometry and estimated ganglion cell counts in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2019; 28(3):238-42. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Samuels BC, Hammes NM, Johnson PL, Shekhar A, McKinnon SJ, Allingham RR. Dorsomedial/Perifornical hypothalamic stimulation increases intraocular pressure, intracranial pressure, and the translaminal pressure gradient. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11): 7328-35. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
26. Agnifili L, Mastropasqua R, Frezzotti P, Fasanella V, Motolese I, Pedrotti E, et al. Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(1):e14-21. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)