

İskemik kalp hastalığı olan hastalarda glokomatöz risk faktörleri

Ahmet Ergin (*), Haksun Ebinç (**), Reyhan Güllü (*), A.Hakan Durukan (***)

Özet

İskemi ve sistemik hipertansiyonun yükselmiş göz içi basıncı için birer risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada iskemik kalp hastalığı olan olgularda glokom için önemli risk faktörlerinden bazıları araştırılmıştır. Kardiyoloji polikliniği tarafından iskemik kalp hastalığı tanısı konulan 35 yaş üzeri, başka herhangi bir dahili problemi olmayan hastalar çalışma kapsamına alınmıştır. Olguların santral kornea kalınlıkları Pacline Optik Ultrasonik pakimetri cihazı, göz içi basınçları Goldman aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Retina sinir lifi kalınlığı ölçümü ise NFA II (GDx VCC) cihazı ile yapıldı. Hasta grubunda 39'u erkek, 12'si kadın toplam 51 hastanın 90 gözü, kontrol grubunda ise 35'i erkek, 15'i kadın toplam 50 olgunun 100 gözü çalışmaya alındı. İskemik kalp hastalığı grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Göz içi basıncı iskemik kalp hastalığı grubunda 16.58 ± 2.92

mmHg, kontrol grubunda 16.86 ± 2.92 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Santral kornea kalınlığı iskemik kalp hastalığı grubunda 538.97 ± 36.23 , kontrol grubunda 542.13 ± 38.45 idi ve aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Retina sinir lifi kalınlığı ölçümü açısından bakıldığında ise, TSNIT, SA, IA ve NFI gibi parametreler incelendiğinde aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. İskemik kalp hastalığı olan kişilerde; göz içi basıncı, santral kornea kalınlığı ve retina sinir lifi kalınlığı ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glokom için risk faktörü oluşturabilecek düzeyde tespit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler: Glokom, göz içi basıncı, iskemik kalp hastalığı, retinal sinir lifi tabakası kalınlığı, santral kornea kalınlığı

Summary

Glaucomatous risk factors in patients with ischemic heart disease

It has been demonstrated that ischemia and systemic hypertension each are the risk factors for elevated intraocular pressure. In this study some of the risk factors important for glaucoma in patients with ischemic heart disease were evaluated. Otherwise healthy patients with age of >35 years and diagnosed to have ischemic heart disease by the Department of Cardiology were included in the study. Central corneal thickness measurements of the patients were made with Pacline Opticone Ultrasonic Pacimetry, and intraocular pressures were measured with Goldmann applanation tonometry. Retinal nerve fiber layer

thickness measurements were made with NFA II (GDx VCC). A total of 90 eyes of 51 patients (39 male and 12 female) in the patient group and a total of 100 eyes of 50 cases (35 male and 15 female) in the control group were enrolled in the study. There were no significant differences between the control and study groups with respect to age and gender. Intraocular pressure was 16.58 ± 2.92 mmHg in the patient group and 16.86 ± 2.92 mmHg in the control group, and there was no statistically significant difference between the groups. Central corneal thickness was 538.97 ± 36.23 in the patient group and 542.13 ± 38.45 in the control group, and there was no significant difference between the groups. There were also no significant differences between the study and control groups with respect to parameters such as TSNIT, SA, IA and NFI in the measurement of retinal nerve fiber layer thickness. Intraocular pressure, central corneal thickness and retinal nerve fiber layer thickness measurements were not found as high enough to be risk factors for glaucoma in patients with ischemic heart disease.

Key words: Glaucoma, intraocular pressure, ischemic heart disease, retinal nerve fiber layer thickness, central corneal thickness

Giriş

Glokom, risk faktörleri eşliğinde optik sinir aksonlarının ilerleyici kaybı ile karakterize bir optik nöropatidir. Yüksek göz içi basıncı (GİB), en iyi bilinen ve kontrolü sağlanabilen tek risk faktörüdür (1). GİB ile beraber diğer

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD

***GATA Göz Hastalıkları AD

Bu çalışma, 28 Ekim-1 Kasım 2006 tarihlerinde Antalya'da yapılan 40. TOD Ulusal Oftalmoloji Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. Ahmet Ergin, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Süleyman Demirel Araştırma ve Uygulama Hastanesi

E-mail: aergin60@yahoo.co.uk

Makalenin geliş tarihi: 31.01.2007

Kabul tarihi: 13.04.2007

risk faktörlerinin tipik glokomatöz hasara yol açma mekanizmaları apopitozis, iskemi, reperfüzyon hasarı ve patogenetik kavramlar ile açıklanmıştır. Düşük sistemik kan basıncının ve vasküler bozukluğun otoregülasyonu etkileyerek glokomatöz hasarın gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Otoregülasyon, bir dokunun o andaki ihtiyacını karşılayacak perfüzyonu kendi kendine ayarlayabilme ve bunu perfüzyon basıncından bağımsız yapabilme yeteneğidir. Gözdeki perfüzyon basıncı, arteriyel kan basıncı ve GİB'ı arasındaki fark şeklinde tanımlanmaktadır. Otoregülasyonda bozukluk olduğunda oküler perfüzyon, GİB'ı ve kan basıncına bağlı olarak değişiklik gösterir ki, bu sonuç, doku için istenmeyen bir durumdur. Normal sistemik kan basıncına sahip glokomlu hastalarda bile, hipertansiyonu olanlara göre optik sinir kan akımı daha düşük olarak bulunmuştur (2). Yine glokomlu hastalarda sessiz miyokard iskemi prevalansının değerlendirildiği çalışmalarda, iskemik atak sıklığı ve elektrokardiyografik değişikliklerin glokomlu hastalarda normal popülasyondan belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3-5).

Bu çalışmada, iskemik kalp hastalığı bulunan olgularda, glokomatöz risk faktörlerinden olan retina sinir lifi kalınlığı (RSLTK), santral kornea kalınlığı (SKK) ve GİB değerlerinin kontrol grubundan farklılığını ve varsa iskemik kalp hastalığı (İKH) ile glokom arasındaki ilişkinin ortaya konmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Eylül 2005 ile Nisan 2006 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD Poli-

kliniğine başvuran hastalar ile yapılmıştır. Çalışma olgu-kontrol çalışması olarak planlandı. Yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, herhangi bir oküler ya da sistemik patolojisi bulunmayan 100 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Kardiyoloji polikliniği tarafından iskemik kalp hastalığı tanısı ile Göz Hastalıkları Polikliniğine sevk edilen 35 yaş üzeri, başka bir dahili problemi olmayan hastalar çalışma kapsamına alındı. İntraoküler veya refraktif cerrahi geçirenler, glokom hikayesi olanlar, retina patolojisi olanlar, 3 ay içinde intraoküler enfeksiyon geçirenler, 2.00 dioptri üzerinde refraksiyon kusuru olanlar, sistemik hipertansiyon, diyabet ve kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar, kornea kalınlığını etkileyebileceği düşünülerek oral karbonik anhidraz enzim inhibitörü, kronik antihistaminik ve dekonjestan ilaç kullananlar ile topikal prostaglandin analogu kullanan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Olguların SKK'ı Pacline Optik disk fundus kamerada santralize edildikten sonra, netlik, parlaklık, renk ayarı yapıldı ve her göz için üç ölçüm yapıldı. En iyi kalitede olan görüntünün ölçümleri değerlendirildi. Ölçümler esnasında pupillanın dilate olmasına dikkat edildi. Sinir lifi analizi disk etrafındaki santral 15 derecelik retinada 256x256 noktanın 17x17 mikrometrelik bir spasiyal çözünürlük taranması ile gerçekleştirilmektedir. Kullanılan parametrelerden NFI ("the number"), hastada glokom olabilirliği-

ni belirleyen bir sayıdır. Sıfır-30 arası normal ya da düşük riskli glokom şüphesi, 31-70 arası glokom şüphesi, 71-100 arası yüksek riskli kabul edilmektedir. "Superior average" (üst oran, SA), üst kadrantdaki en kalın 1500 noktanın ortalamasının, temporal kadrantdaki en kalın 1500 medyan noktanın ortalamasına oranıdır. "Inferior average" (alt oran, IA) alt kadrantdaki en kalın 1500 noktanın ortalamasının, temporal kadrantdaki en kalın 1500 medyan noktanın ortalamasına oranıdır. Tüm ölçümler aynı hekim tarafından yapıldı. İstatistiksel analiz "SPSS for Windows" adlı yazılım paket program kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirmeler için "bağımsız gruplar için t-testi" kullanıldı. Gruplar arası cinsiyet dağılımının karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak alındı.

Bulgular

İskemik kalp hastalığı (İKH) grubunda 39'u erkek, 12'si kadın toplam 51 hastanın 90 gözü, kontrol grubunda ise 35'i erkek, 15'i kadın toplam 50 olgunun 100 gözü çalışmaya alındı. İKH grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo I). GİB İKH grubunda 16.58 ± 2.92 mmHg, kontrol grubunda 16.86 ± 2.92 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0.302$). SKK İKH grubunda 538.97 ± 36.23 , kontrol grubunda 542.13 ± 38.45 idi ve aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0.563$). RSLTK ölçümü açısından bakıldığında ise, TSNIT, SA, IA ve NFI gibi parametreler incelendiğinde aynı şekilde iki grup arasında istatistik-

sel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo II).

neden olmaktadır (11). Endotelin-1'in sağlıklı bireylerde bile

regülasyonunda da rol oynayabileceği ileri sürülmüş, hatta glokomdaki vasküler disfonksiyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (25,26). Öte yandan endotelin-1 plazma düzeylerinin iskemik kalp hastalığı, esansiyel hipertansiyon, kalp yetmezliği ve anjinası olan hastalarda yüksek olduğu ve patogeneizde önemli rol oynayabile-

Tablo I. Olguların yaş, göz içi basıncı ve santral kornea kalınlığı değerleri

	Olgu sayısı	Yaş	Santral kornea kalınlığı	Göz içi basıncı
İskemik kalp hastalığı grubu	90	55.98±9.89	538.97± 36.23	16.58±2.92
Kontrol grubu	100	52.04±10.23	542.13±38.45	16.86±2.91
p değeri		>0.05	>0.05	>0.05

Tablo II. İskemik kalp hastalığı ve kontrol grubunun GDx VCC parametrelerinin karşılaştırılması

	TSNIT ("Temporal, superior, nasal, inferior, temporal average")	SA ("Superior average")	IA ("Inferior average")	TSNIT SD ("Temporal, superior, nasal, inferior, temporal average" standart deviyasyon)	NFI ("the number")
İskemik kalp hastalığı grubu	57.22±4.93	68.08±7.34	65.38±7.91	22.33±5.30	16.66±7.19
Kontrol grubu	57.39±4.48	69.37±6.88	66.30±7.53	23.34±6.15	15.46±6.31
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tartışma

Koroid, insan vücudunda en yüksek perfüzyon oranına sahip olan dokudur (6). Hayvan çalışmalarında gösterildiği üzere retinanın oksijen ihtiyacı çok yüksek oranda koroidal dolaşım tarafından sağlanır (7,8). Retinanın uygun ve yeterli oksijenasyonu için bu yüksek perfüzyon oranının vazgeçilmez olduğu ve koroidal perfüzyondaki çok küçük değişikliklerin bile retinanın fonksiyonel bütünlüğünü etkileyebileceği gösterilmiştir (9). İlave olarak koroiddeki bu yüksek kan akımı aynı zamanda gözün ısısı için de gereklidir (10).

Oküler kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler rezistans ile ters orantılıdır. Retinal dokulardaki kan akımı, santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik aktivasyondan bağımsızdır. Bu işlem otoregülasyon denilen lokal ve metabolik faktörler ile idare edilir. Kuvvetli bir vazokonstriktör olan endotelin-1 bunlardan birisidir. İn vitro endotelin-1, oftalmik ve siliyer arterlerde doza bağlı bir vazokonstriksiyona

intravenöz olarak verilmesi ile retina, koroid ve optik sinir kan akımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (12-14).

Endotelin-1, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, vazospazm, inme, ve diyabetik geç komplikasyon gibi vasküler hastalıkların patogeneğinde olumsuz bazı roller alabilmektedir (15,16). Endotelin-1, bazı göz hastalıklarında da olumsuz rol oynayabilir. Çalışmalarda glokom, diyabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu ve HIV'e bağlı retinal mikroanjyopatik sendrom gibi patolojiler ile ilişkisi ortaya konmuştur (11,17-20). Hayvan deneylerinde, endotelin-1 verilmesi ile oluşturulan kronik optik sinir başı iskemisinde "cup"/disk oranında bir artış tespit edilmiş (21), aynı zamanda yaygın bir akson kaybı da gözlenmiştir (22). Normal tansiyonlu glokomlu hastalarda yapılan bir çalışmada da, endotelin-1 düzeyi yüksek olarak tespit edilmiş, postüral değişimlerle birlikte endotelin-1 plazma düzeylerinin de değiştiği gözlenmiştir (23,24).

Endotelin-1'in göz içi basınç

ceği birçok çalışmada gösterilmiştir (27,28).

Bir yandan perfüzyon basıncı ve göz içi basıncı üzerine olan etkileri, diğer yandan iskemik kalp hastalıkları ile olan bağlantısı nedeni ile endotelin-1 her iki sistem üzerinde de klinik olarak etkili bazı sonuçlara yol açabilmektedir. Nitekim bu yönde yapılan ilk klinik çalışmalardan birinde, Mitchell ve ark. psödoeksfolyasyon sendromu (PES) olan hastalarda anjina ya da hipertansiyonun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir (29). Buna benzer bir diğer çalışmada da, koroner arter hastalığı olan 50 olgulu bir popülasyonda 28 kişide PES tespit edilmiş ve kontrol grubuna göre yüksek oranda istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır. Yine bu çalışmada psödoeksfolyasyonu olan hastalarda da koroner arter hastalığı, PES olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek oranda bulunmuştur (30).

Waldmann ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada, özellikle nor-

motansif glokomun asemptomatik miyokard iskemisi olan hastalarda kontrollere göre daha sık ortaya çıktığı gösterilmiştir (3). Kaiser ve ark.nın çalışmasında da buna paralel sonuçlar göze çarpmaktadır (4). Öte yandan Perasalo ve ark.nın çalışmasında da glokomlu geriyatrik hastalarda bazı elektrokardiyografik bozukluklara rastlandığı belirtilmiştir (5).

Bizim çalışmamızda İKH olan kişilerde; GİB, SKK ve RSLTK kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Yaptığımız literatür taramasında İKH olan kişilerde bu parametrelerin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönde yapılmış çalışmalardan birinde iskeminin ön planda olduğu diyabetes mellituslu hastalarda diyabetin kornea kalınlığında değişiklik yaptığına ilişkin sonuçlar bildirilmiştir (31). Vasküler disregülasyon kornea beslenmesinde de rol oynayabilir ve belki de oluşabilecek iskemi korneada morfolojik değişimlere yol açabilecektir. Çalışmamızda hasta grubunun santral kornea kalınlığı ile sağlıklı bireylerin santral kornea kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Ancak sadece kalınlık ölçümü bize bazı ipuçları veremeyebilir. Speküler mikroskopi gibi daha gelişmiş bazı yöntemlerle korneanın incelenmesinde yarar olabileceğini düşünmekteyiz.

Aynı şekilde İKH olan kişilerde; GİB, ve RSLTK ölçümleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glokom için risk faktörü oluşturabilecek ya da glokomatöz hasarı ortaya koyabilecek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik tespit edemedik (Tablo II). Daha önce yapılan çalışmalara bakıldığında, aynı şekilde iskeminin ön planda olduğu sistemik hastalıkların RSLTK üzerine etkisi

ile ilgili pek çalışma yoktur. Diyabetes mellitusla ilgili yapılan bazı çalışmalar vardır. Bunlardan birinde diyabetin RSLTK üzerine etkisine bakılmış, diyabetli hastalarda RSLTK daha ince olarak bulunmuştur (32). En güncel çalışmalardan biri olan Takahashi ve ark. nın 128 olguluk tip 2 DM'lu hastalarda Tarayıcı Laser Polarymetry ile yaptıkları araştırmada ise, nondiyabetik retinopatili diyabetiklerde kontrollere göre RSLTK'da bir azalma saptanmasına rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (33). Bizim çalışmamızda da biz GDx VCC'ye ait parametrelerden hiçbirinde normal bireylerle İKH'ı olan bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık.

Genel olarak bakıldığında İKH olan bireylerde, RSLTK'da bir değişiklik olabileceği beklentisi söz konusu olabilir. Ancak şu unutulmamalıdır ki, retinal dokulardaki kan akımı, santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik aktivasyondan bağımsızdır ve otoregülasyon denilen mekanizma ile ayarlanmaktadır. Bu otoregülasyon retinayı sistemik dolaşımdaki değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkabilecek perfüzyon bozukluklarına karşı koruyabilir. O nedenle beklediğimiz retina sinir lifi kaybı gibi patolojik değişiklikler ortaya çıkmamış olabilir. Nitekim, yapılan bir çalışmada Sevoflurane'nin oftalmik ve santral retinal arter kan akımı üzerine olan etkisi renkli Doppler ultrasonografi ile ölçülmüş, bu maddenin verilmesi ile oftalmik arterde kan akımında bir düşme olmasına rağmen, ne santral retinal arterde ne de orta serebral arterlerde kan akımında herhangi bir azalma saptanmamıştır ve bu bulguların, bu arterlerdeki otoregülasyon mekanizması sonucu ortaya çıktığı

düşünülmüştür (34).

Tüm bu bulguların ışığı altında söyleyebiliriz ki, İKH olan bireylerde GİB, SKK, ve RSLTK kontrollere göre bir değişiklik göstermemektedir. Bununla birlikte daha geniş serilerle daha gelişmiş cihazlarla daha ileri veriler bu konuyu yeterince aydınlatmak için bilgi sağlamakta yararlı olabilir. Olgu sayısı sınırlı olduğu için bu bildiri sadece öncü bir bilgi sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 166-191.
2. Grunwald JE, Piltz J, Hariprasad SM, Dupont J, Maguire MG. Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 516-522.
3. Waldmann E, Gasser P, Dubler B, Huber C, Flammer J. Silent myocardial ischemia in glaucoma and cataract patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234: 595-598.
4. Kaiser HJ, Flammer J, Burckhardt D. Silent myocardial ischemia in glaucoma patient. *Ophthalmologica* 1993; 207: 6-7.
5. Perasalo R, Perasalo J, Raitta C. Electrocardiographic changes in institutionalized geriatric glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230: 213-217.
6. Martial GH, Riva CE, Dorner GT, et al. Response of choroidal blood flow in the foveal region to hyperoxia and hyperoxia-hypercapnia. *Curr Eye Res* 2000; 21: 669-676.
7. Alm A, Bill A. The oxygen supply to the retina. II. Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats. *Acta Physiol Scand* 1972; 84: 306-319.

8. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased pressure in monkeys: a study with radioactively labeled microspheres including flow determinations in the brain and some other tissues. *Exp Eye Res* 1973; 15: 15-29.
9. Linsenmeier RA. The role of the choroidal circulation in retinal oxygenation. *Exp Eye Res* 1998; 67: S13.
10. Bill A, Spreber GO. Control of retinal and choroidal blood flow. *Eye* 1990; 4: 319-325.
11. Haefliger IO, Flammer J, Lüscher TF, et al. Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2340-2343.
12. Schmetterer L, Findl O, Strenn K, et al. Effects of endothelin-1 on ocular hemodynamics. *Curr Eye Res* 1997; 16: 687-692.
13. Strenn K, Matulla B, Wolzt M, et al. Reversal of endothelin-1 induced ocular hemodynamics effects by low-dose nifedipine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 54-63.
14. Polak K, Luksch A, Frank B, et al. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1. *Exp Eye Res* 2003; 76: 633-640.
15. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 325-415.
16. Schimitz-Spanke S, Schipke JD. Potential role of endothelin-1 and endothelin antagonists in cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 290-298.
17. Deng D, Evans T, Mukherjee K, et al. Diabetes induced vascular dysfunction in the retina: role of endothelins. *Diabetologica* 1999; 42: 1228-1234.
18. Schmetterer L, Wolzt M. Ocular blood flow and associated functional deviations in diabetic retinopathy. *Diabetologica* 1999; 42: 387-405.
19. Iannaccone A, Letizia C, Pazzaglia S, et al. Plasma endothelin-1 concentrations in patients with retinal vein occlusions. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 498-503.
20. Rolinski B, Geier SA, Sadri I, et al. Endothelin-1 immunoreactivity in plasma is elevated in HIV-1 infected patients with retinal mikroangiopathic syndrome. *Clin Invest* 1994; 72: 288-293.
21. Oku H, Sugiyama T, Kojima S, et al. experimental optic cup enlargement caused by endothelin-1 induced chronic optic nerve head ischemia. *Surv Ophthalmol* 1999; 44: S34.
22. Cioffi GA, Sullivan P. The effect of ischemia on the primate optic nerve. *Br J Ophthalmol* 1999; 9: S34-S36.
23. Celini M, Possati GL, Profazio V, et al. Color Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 234: 11-13.
24. Kaiser HJ, Flammer J, Wenk M, et al. Endothelin-1 plasma levels in normal tension glaucoma: abnormal response to postural changes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 484-488.
25. Taniguchi T, Okada K, Haque MS, et al. Effects of endothelin-1 on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in the rabbit eye. *Curr Eye Res* 1994; 13: 461-464.
26. Wiederholt M, Bielka S, Schweig F, et al. Regulation of outflow rate and resistance in the perfused anterior segment of the bovine eye. *Exp Eye Res* 1995; 61: 233-234.
27. Laza GA, Bencardino G, Sestito A. Association of endothelin-1 with transient myocardial ischemia in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95: 492-494.
28. Borries M, Heins M, Fischer Y, et al. Endothelin and big endothelin in coronary heart disease and acute coronary syndromes. *Z Cardiol* 1996; 85: 761-767.
29. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of PEX with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 648-687.
30. Citirik M, Sacaroğlu G, Batman C, et al. A possible link between the PEX and coronary artery disease. *Eye* 2007; 21: 11-15.
31. Schultz RO, Matsuda M, Yee R, et al. Corneal endothelial changes in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 401-410.
32. Ozdek S, Lonneville YH, Önel M, Yekin I, Hasanreisoglu B. Assessment of nerve fiber layer in diabetic patients with scanning laser polarimetry. *Eye* 2002; 16: 761-765.
33. Takahashi H, Goto T, Shoji T, et al. Diabetes associated retinal nerve fiber damage evaluated with scanning laser polarimetry. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 88-94.
34. Geeraerts T, Devys JM, Berges O, et al. Sevoflurane effects on retrobulbar arteries blood flow in children. *Br J Anaesth* 2005; 94: 636-641.