

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU İLE İLİŞKİLİ GÖZ HASTALIKLARI

Eye Diseases Associated With Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Hasan Ali BAYHAN, Bekir KÜÇÜK, Seray ASLAN BAYHAN

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku esnasında üst hava yollarının tekrarlayan tam ya da kısmi kollapsı ile karakterize bir uyku bozukluğudur. Gevşek gözkapağı sendromu (GGS), glokom, non-arteritik iskemik optik nöropati (NAION), papilödem, keratokonus, santral seröz korioretinopati (SSKR), retinal ven oklüzyonu ile ilişkisine dair literatürde yayınlar bulunmaktadır. Bu derlemede bu ilişkiler irdelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Obstrüktif uyku apne sendromu; gevşek gözkapağı sendromu; optik nöropati*

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep disorder characterized by recurrent complete or partial collapse of the upper airways during sleep. There are publications in the literature highlighting the association of OSAS with floppy eyelid syndrome (FES), glaucoma, non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION), papilloma, keratoconus, central serous chorioretinopathy (CSCR) and retinal venous occlusion. In this review, these relations are examined.

Keywords: *Obstructive sleep apnea syndrome; floppy eyelid syndrome; optic neuropathy*

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat

Hasan Ali BAYHAN, Doç.Dr.
Bekir KÜÇÜK, Dr. Öğr. Üyesi
Seray ASLAN BAYHAN, Doç. Dr.

İletişim:

Doç. Dr. Hasan Ali BAYHAN
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Adnan Menderes Bulvarı No:44,
66200, Yozgat
Tel: 0+90 0505 272 92 25
e-mail:
alihasanbayhan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received:03.08.2017
Kabul tarihi/Accepted:15.11.2017

Bozok Tıp Derg 2018;8(Özel Sayı):39-45
Bozok Med J 2018;8(Özel Sayı):39-45

Bu çalışma Üniversitemizin **13 Mayıs 2017** tarihinde düzenlediği **Uyku Sempozyumu**'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku esnasında üst hava yollarının tekrarlayan tam yada kısmi kollapsı nedeniyle solunum çabasına rağmen aralıklarla hava akışının kesildiği, apne-hipopne ataklarıyla (en az 10 saniye süresince sırasıyla solunumun durması ve azalması) seyreden ciddi bir uyku rahatsızlığıdır. Hastalıkta uyku bölünmeleri sonucu uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığı sonucu hipoksemi, uyanma reaksiyonları sonucu sempatik sinir sistemi deşarjı oluşturmakta, sonuçta hastalık hem uyku bozukluğuna hem de kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır. OUAS'ın tanısı apne-hipopne indeksinin (AHİ: uykuda saat başına düşen toplam apne ve hipopne sayısı) 5 veya üstünde olması ve uykusuzluğa bağlı semptomların bulunmasıyla konur (1).

Hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve inme ile ilişkisi nedeniyle OUAS morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir (2,3). OUAS sistemik hastalıklar dışında çeşitli oküler problemlere de neden olabilmektedir. Gevşek göz kapağı sendromu (GGS), glokom, non-arteritik iskemik optik nöropati (NAION), papilödem, keratokonus, santral seröz koryoretinopati (SSKR), retina ven oklüzyonu gibi göz hastalıkları ve oküler yüzey bozuklukları OUAS'a eşlik edebilmektedir (4). OUAS ile bu hastalıklar arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılmamıştır fakat hipoksi, artmış sempatik aktivite ve vasküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5).

Gevşek Gözkapağı Sendromu (GGS)

GGS ilk kez Culbertson tarafından 1981 yılında 11 obez, orta yaş erkek hastada uykuda üst göz kapaklarının kolaylıkla ters dönmesi ve üst göz kapaklarında papiller konjonktivit meydana gelmesiyle karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır (6).

McNab'ın 1997 yılındaki çalışmasında 8 GGS hastasının hepsinde OUAS bulunduğunu tespit etmesinin ardından OUAS, GGS birlikteliğine ilişkin yayınlar artmıştır. Yazar OUAS'ı olan 20 hastanın incelenmesinde ise 1 hastada GGS, 2 hastada ise erken evre asemptomatik GGS bulguları olduğunu tespit etmiştir (7). Aynı yazar diğer bir çalışmasında 27 GGS hastasının 26'ında OUAS

bulunduğunu belirtmiştir (8).

GGS hastalarında sıklıkla OUAS tespit edilirken, OUAS hastalarında GGS prevalansının düşük olması dikkati çekmektedir (%2-%5) (9). Muniesa OUAS'ın GGS için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ve ciddi OUAS'ta GGS'nin sık görüldüğünü belirtmiştir (10). Yapılan bir metanalizde de OUAS hastalarında GGS sık görülürken, OUAS olmayan popülasyonda GGS'nin sık görülmediği belirtilmiştir (11).

GGS hastalarında patogenezi başlatan mekanizmanın uyku esnasında göz kapaklarının ters dönmesi ve sürtünme olduğu düşünülmektedir. Histopatolojik olarak ise normal elastin liflerin kaybıyla karakterizedir (12). Yazarlar elastin kaybı olan alanlarda matriks metalloproteinaz-7, matriks metalloproteinaz-9 gibi elastik proteazlara karşı artmış immün reaktivite bulmuşlardır, bu da elastolitik enzimlerin arttığını göstermektedir (13). Tekrarlayan minör travma ve mekanik stresin diğer dokularda da benzer değişiklikler yapabileceğini vurgulamaktadır (14,15).

GGS oküler bazı bozukluklara sebep olabilmektedir. Alt gözkapağı ektropionu, hiperkeratötik cilt lezyonları, konjontival yüzeyin keratinizasyonu, üst gözkapağı pitozisi, kirpiklerin paralelliğinde bozulma gibi göz kapağı bulguları olabilmektedir. Aynı zamanda punktat keratopati, kornea ülserasyonu, kornea skarı oluşumu, kornea neovaskülarizasyonu, keratokonus, nadiren kornea perforasyonu gibi korneayı ilgilendiren komplikasyonlar da görülebilmektedir (16-18).

Acar ve arkadaşları uzun süreli (en az 1 yıl) pozitif airway pressure (PAP) kullanımının, GGS'nin klinik tablosunu iyileştirdiğine ve PAP'ın erken evresinde karşılaşılan göz tahrişi probleminin üstesinden gelebileceğine inandıklarını belirtmişlerdir (19).

Glokom

OUAS hastalarında primer açık açılı glokom, normotansif glokom ve bunlara bağlı retina sinir lifi tabakası (RSLT)'nda incelmeye ve görme alanı defektlerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. OUAS hastalarında glokom prevalansı %7.2 olarak belirtilmiştir (20). OUAS hastalarında glokom prevalansını yüksek bulunmuş

ve glokom hastalarının hepsinin ciddi OUAS grubunda olduğunu bildirilmiştir (21).

Önen ve arkadaşları primer açık-açılı glokomu olan hastalarda OUAS prevalansındaki yüksekliğe dikkat çekmişlerdir (22). Ayrıca OUAS hastalarında normal basınçlı glokom prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir (23). OUAS hastalarında retina sinir lifi tabakasında inceleme olduğundan da bahsedilmektedir (24).

OUAS' ta optik sinir tutulumunu vasküler ve mekanik faktörlerle açıklanmaktadır. Vasküler faktörler; tekrarlayan hipoksiye bağlı artmış vasküler direnç, otonomik regülasyon bozukluğu, oksidatif stres, inflamasyon ve bunları izleyen reperfüzyon, azalmış serebral perfüzyon basıncı ve optik sinire direkt hipoksik hasar olarak belirtilmektedir. Mekanik faktörler; obezite ve supin pozisyonuna bağlı olarak geceleri artan intraoküler basınç, artmış intrakranial basınç ve lamina kribroza ve/veya trabekulumda elastik lif kaybı olarak sıralanmaktadır (25). OUAS hastalarında optik sinir perfüzyonunun bozulması da glokom gelişiminde önemli görülmektedir (21). Buna karşın polisomnografi yapılan OUAS hastalarında fundus fotoğrafı ile optik disk görünümünün incelenmesi sonucunda glokomatöz optik disk değişikliği ve optik disk ödemi açısından artmış bir prevalans bulunamamıştır (26).

OUAS hastalarında RSLT kalınlığını değerlendiren çalışmalarda da karşıt görüşler yer almaktadır. Biz 92 OUAS hastasının değerlendirildiği çalışmamızda OUAS grubunda nazal ve üst kadranda RSLT' yi daha ince bulmuştuk. Yapılan alt grup analizlerinde ise orta ve ileri hastalık gruplarında nazal RSLT' deki, ileri hastalık grubunda ise nazal kadranın yanında üst kadranda da RSLT' nin kontrol grubuna göre anlamlı miktarda incelendiğini belirledik (27). Casas da çalışmasında OUAS hastalarında RSLT' deki incelemeyi anlamlı bulmuştur (28). AHİ indeksi ile nazal RSLT kalınlığı arasında negatif korelasyon olduğu, RSLT' deki incelenmenin aynı zamanda hastalık ciddiyetiyle de ilişkili olduğu belirtilmektedir (29). Orta ve ciddi OUAS hastalarında görme alanı defekti artışından bahsedilen bir çalışma da RSLT ile ilgili çalışmaları destekler niteliktedir (30). Son olarak yakın zamanda yapılan bir meta analizde de OUAS

hastalarında RSLT' de inceleme olduğu ve bu incelenmenin OUAS ciddiyeti ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (31). Buna karşın OUAS hastalarında RSLT kalınlığının kontrol grubundan farklı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (32).

OUAS hastalarında glokom tedavisinde iyi bir oftalmik bakımın yanında titizlikle yapılan Continuous Positive Airway Pressure (C-PAP) tedavisinin de önemli olduğu vurgulanmaktadır. 3 yıl boyunca OUAS hastalarının izlendiği bir çalışmada ileri OUAS olguları hastalıkları iyi kontrol altında olanlar ve kötü kontrol altında olanlar olarak gruplandırılmış ve takip sırasında glokom ortaya çıkan olguların ve glokomu kötüleşen olguların kötü kontrol altında olanlar grubunda görüldüğü belirtilmiştir (33). Kremmer ise nazal PAP tedavisi ile stabilize olan normotansif glokomlu 2 OUAS hastası bildirmiştir (34).

Non-Arteritik İskemik Optik Nöropati (NAION)

AHİ $\geq 20'$ yi OUAS tanı kriteri olarak alındığı bir çalışmada NAION grubunda kontrol grubuna göre OUAS prevalansının anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirtilmiştir (35). Yirmi NAION hastasının, 20 kontrol grubu ile kıyaslandığı bir çalışmada NAION grubunda %85 oranında, kontrol grubunda ise %65 oranında OUAS tespit edilmiş, bu verilerle OUAS' in NAION için bağımsız bir risk faktörü olmadığı, OUAS' in NAION gelişimine sebep olan diğer faktörlere katkıda bulunuyor olabileceği bildirilmiştir (36). Bu veriyi destekler nitelikte başka bir çalışmada NAION hastalarına polisomnografi yapılması gerektiği, uygun OUAS tedavisinin ikinci gözün tutulumunu azaltabileceği bildirilmiştir (37). Yapılan bir metanalizde OUAS hastalarının NAION yönünden 6 kat daha fazla risk altında olduğu ve OUAS' in NAION için bağımsız risk faktörü olduğu kanaatine varılmıştır (38).

NAION optik sinirin akut veya subakut hipoperfüzyonuna bağlı oluşmaktadır. Bu kan akımı azalması kan basıncı değişiklikleri, artmış göz içi basıncı ve kan akımı otoregülasyonunda bozulma gibi faktörlere bağlı oluşmaktadır (39). OUAS ise akut etkiyle anormal solunum olaylarına bağlı olarak kan basıncı değişikliklerine, kronik etkiyle ise reaktif oksijen radikalleri yoluyla vasküler endotelial hasara sebep

olabilmektedir. Sonuç olarak optik disk kan akımında bozulma meydana gelebilmektedir (40).

Papilödem

Papilödemin solunum yolu hastalıkları ve özellikle OUAS ile ilişkisi vurgulanmıştır. Bununla birlikte, OUAS'ta papilödem prevalansı bilinmemektedir (41). Markus ve arkadaşları idiyopatik intrakranial hipertansiyon (İİKH) hastalarında uyku ile ilişkili solunum problemlerinin sık görüldüğünü belirtmişlerdir (42). Lee de bunu destekler bulgular elde etmiş ayrıca bu hastaların tedavi edilmesiyle İİKH bulgularının gerileyebileceğini vurgulamıştır (43). Diğer taraftan bu çalışmaları desteklemeyen çalışmalar da literatürde mevcuttur. Peter çalışmasında papilödem şüphesine sebep olan vizüel semptomları olan OUAS hastalarının fundus muayenesinde papilödem tespit etmediğini bildirmiştir (41). Thurtell ve arkadaşları da İİKH hastalarında OUAS prevalansı ve ciddiyetinde artış görülmeyişini bildirmiştir (44). Patofizyoloji, gece uykusu sırasında apne ataklarıyla ilişkili intrakranial basıncın epizodik olarak artmasına dayandırılabilir.

Keratokonus

Gupta OUAS hastalarında keratokonus prevalansının genel popülasyondan yüksek olduğunu belirtmiştir (45). Keratokonus hastalarında OUAS'ın daha sık görüldüğünden de bahsedilmektedir (46,47). Literatürde bu birlikteliği desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Gencel ve arkadaşları ise keratokonus hastalarında vücut kitle indeksini kontrol grubundan farklı bulmamışlar, ayrıca keratokonus hastalarında artmış bir OUAS gelişim riski saptamadıklarını belirtmişlerdir (48). Pihlblad ise keratokonus hastalarında OUAS, obezite ve göz kapağı laksitesinin prevalansında artış görüldüğünü vurgulamıştır (49).

OUAS hastalarında ön segment parametrelerini incelediğimiz çalışmamızda merkezi kornea kalınlığı, keratometri değerleri, ön kamara açısı ve derinliği, kornea hacmi, ön kamara hacmi kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (50). OUAS'ın obezite ile ilişkisi, keratokonusun obezite ile ilişkisi yanında GGS ile keratokonus ilişkisini vurgulayan yayınların da bulunması bu konuda açıklanması gereken çok fazla nokta olduğunu göstermektedir (51).

Santral Seröz Korioretinopati (SSKR)

SSKR nörosensöriyel retinanın seröz dekolmanı ile karakterize dış kan-retina bariyerinin bozulmasına ya da koroidin geçirgenliğinin artmasına bağlı olduğu düşünülen bir hastalıktır (52). SSKR'nin A tipi kişilik, artmış sempatik aktivite ve artmış serum kortikosteroid seviyeleriyle ilişkisi bilinmektedir (53,54). OUAS' ta da artmış sempatik aktivite görülmesi her iki hastalıkta da artmış sempatik aktiviteye bağlı vasküler endotelial disfonksiyon olabileceği düşünülmektedir (55,56). Yavaş ve arkadaşları SSKR hastalarının 2/3' ünde OUAS gördüklerini bildirmişlerdir (57). OUAS hastalarının SSKR açısından artmış risk altında olduğunu belirtmiştir (58).Yine literatürde tedaviye gerileyen bilateral SSKR vakası bulunmaktadır (59). Bu karşın OUAS hastalarında artmış SSKR riski olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (60).

Retinal Ven Oklüzyonu

Literatürde retinal ven oklüzyonu hastalarında OUAS görülme sıklığının arttığını belirten çalışmalar mevcuttur (61,62). Bir çalışmada ise retina ven dal oklüzyonu hastalarında da OUAS sıklığındaki artıştan bahsedilmiştir (63). OUAS hastalarında bilateral santral retinal ven oklüzyonu geliştiğini belirten vaka bildirimleri de OUAS, retinal ven oklüzyonu ilişkisi ihtimalini güçlendirmektedir (64,65).

OUASretinalvenoklüzyonuuilişkisiçeşitlimekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Birincisi OUAS'ın neden olduğu retinal mikrodolaşımdaki değişikliklerdir. OUAS'dan kaynaklanan solunum olayları, hipoksi, hiperkapni ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanır. Santral retinal arterde hipoksi ile indüklenen vazodilatasyon, komşu santral retinal veni sıkıştırabilir ve retinal kan akışına engel olabilir. Hiperkapniye bağlı serebral vazodilatasyon intrakranial ve serebral omurilik sıvısı basıncını artırabilir, optik sinir başındaki venöz basıncın artışını indükleyebilir. Bu vazodilatasyon aynı zamanda retinal dolaşım oranını düşürme etkisine sahiptir. Dahası, aktive sempatik tonus da arteriyel kan basıncındaki artışları uyarabilir. Bu üç faktör, retinal arterdeki hemodinamik değişiklikleri etkiler ve bu da aynı kılıf içinde bulunan retinal venin oklüzyonuna katkıda bulunur ve retinal ven oklüzyonunda OUAS insidansını neden arttırdığını açıklamaya yardımcı

olabilir (61).

İkinci hipoteze göre OUAS hastalarında artmış trombojenite retinal ven oklüzyonuna yol açmaktadır. OUAS' ta görülen aralıklı hipoksi ekstresek koagülasyon yollarının aktive olmasına ve trombosit agregasyonuna neden olan reaktif oksijen radikalleri ve inflamatuvar sitokinlerin artışına sebep olmaktadır. Bu radikal ve sitokinler ayrıca endotel hücrelerinin tamir kapasitesini de azalmaktadır. Tüm bunlar OUAS hastalarında hiperkoagülobiteye sebep olup retinal ve oklüzyonu oluşturuyor olabilir (66).

TARTIŞMA

Dünya genelinde obezite ve obeziteye bağlı morbidite ve mortalitedeki artışa paralel olarak sistemik ve oküler ciddi komplikasyonlara neden olabilen OUAS prevalansı da artmaktadır. Bu hastaların sistemik muayene ve takiplerinin iyi yapılması yanında oftalmologlara başvuran hastalarda OUAS tanısının akılda bulundurulması da önem arz etmektedir. OUAS ve göz patolojilerinin birlikteliklerinin daha iyi anlaşılması bu hastalıkların patofizyolojilerinin daha iyi anlaşılmasına bağlıymış gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667-689.
2. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass, FB, Gonzaga, CC, Krieger, EM, et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-1139.
3. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.
4. Yavas GF, Küsbeci T, Kasıkcı M, Günay E, Doğan M, Ünlü M, et al. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Curr Eye Res*. 2014;39(1):88-92.
5. Grover DP. Obstructive sleep apnea and ocular disorders. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(6):454-8.
6. Culbertson WW, Ostler HB. The floppy eyelid syndrome. *American journal of ophthalmology*. 1981;92(4):568-575.
7. McNab AA. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 1997;13(2): 98-114.
8. McNab AA. The eye and sleep. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(2):117-125.
9. Karger RA, White WA, Park W-C, Rosales AG, McLaren JW, Olson EJ, et al. Prevalence of floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ophthalmology*. 2006;113:1669-74.
10. Muniesa M, Huerva V, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez M,

Jurjo C, Barbé F. The relationship between floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnoea. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(11):1387-1390.

11. Wang P, Yu DJ, Feng G, Long ZH, Liu CJ, Li H, et al. Is Floppy Eyelid Syndrome More Prevalent in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients?. *Journal of Ophthalmology*. 2016;2016:6980281.
12. Netland PA, Sugrue SP, Albert DM, Shore JW. Histopathologic features of floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology*. 1994;101(1):174-181.
13. Scholtzer-Schrehardt U, Stojkovic M, Hofmann-Rummelt C, Cursiefen C, Kruse FE, Holbach LM. The pathogenesis of floppy eyelid syndrome. Involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology*. 2005;112(4):694-704.
14. Swartz MA, Tschumperlin DJ, Kamm RD, Drazen JM. Mechanical stress is communicated between different cell types to elicit matrix remodelling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(11):6180-6185.
15. Prajapati RT, Eastwood M, Brown RA. Duration and orientation of mechanical loads determine fibroblast cyto-mechanical activation: monitored by protease release. *Wound Repair Regen*. 2000;8(3):238-246.
16. Culbertson WW, Tseng SC. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Cornea*. 1994;13(1):33-42.
17. Imbert P, Williamson W, Leger F, Gauthier L, Lagoutte F. Bilateral corneal neovascularization and floppy eyelid syndrome. A case report. *J Fr Ophtalmol*. 1990;13(4):223-225.
18. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibraltar RP, Ingraham HJ, Udell JJ. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1674-1678.
19. Acar M, Firat H, Yuceege M, Ardic S. Long-term effects of PAP on ocular surface in obstructive sleep apnea syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2014;49(2):217-221.
20. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, et al. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106(5):1009-1012.
21. Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, Erdogan N, Demirci S, Oner A, et al. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):129-134.
22. Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(6):638-641.
23. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, Gugger M, et al. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica*. 2002;216(3):180-184.
24. Kargi SH, Altın R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH, Ayoglu F. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eye*. 2005;19(5):575-579.
25. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Díaz E, Mencía-Gutiérrez E, Díaz-de-Atauri MJ, Blanco R. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and glaucomatous optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(9):1345-1357.
26. Fraser CL, Bliwise DL, Newman NJ, Lamirel C, Collop NA, Rye DB, et al. A prospective photographic study of the ocular fundus in

- obstructive sleep apnea. *J Neuroophthalmol.* 2013;33(3):241-246.
27. Bayhan HA, Aslan BS, Intepe YS, Muhafiz E, Gurdal C. Evaluation of the macular choroidal thickness using spectral optical coherence tomography in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43(2):139-144.
28. Casas P, Ascaso FJ, Vicente E, Tejero-Garcés G, Adiego MI, Cristobal JA. Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(6):1625-1634.
29. Shiba T, Takahashi M, Sato Y, Onoda Y, Hori Y, Sugiyama T, et al. Relationship between severity of obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(6):1202-1208.
30. Tsang CS, Chong SL, Ho CK, Li MF. Moderate to severe obstructive sleep apnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect. *Eye.* 2006;20(1):38-42.
31. Wang, W, He M, and Huang W. Changes of retinal nerve fiber layer thickness in obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Current Eye Research.* 2017;42(5):796-802.
32. Adam M, Okka M, Yosunkaya S, Bozkurt B, Kerimoglu H, Turan M. The evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Ophthalmol.* 2013;2013:292158.
33. Hashim SP, Al Mansouri FA, Farouk M, Al Hashemi AA, Singh R. Prevalence of glaucoma in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: ocular morbidity and outcomes in a 3 year follow-up study. *Eye.* 2014;28(11):1304-1309.
34. Kremmer S, Niederdräng N, Ayertey HD, Steuhl KP, Selbach JM. Obstructive sleep apnea syndrome, normal tension glaucoma and nCPAP therapy- a short note. *Sleep.* 2003;26(2):161-162.
35. Bilgin G, Koban Y, Arnold AC. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and obstructive sleep apnea. *J Neuroophthalmol.* 2013;33(3):232-234.
36. Arda H, Bire S, Aksu M, Ismailogullari S, Karakucuk S, Mirza E, et al. Obstructive sleep apnoea prevalence in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(2):206-209.
37. Aptel F, Khayi H, Pépin JL, Tamisier R, Levy P, Romanet JP, Chiquet C. Association of nonarteritic ischemic optic neuropathy with obstructive sleep apnea syndrome: consequences for obstructive sleep apnea screening and treatment. *JAMA Ophthalmology.* 2015;133(7):797-804.
38. Wu Y, Zhou LM, Lou H, Cheng JW, Wei RL. The association between obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Current Eye Research.* 2016;41(7):987-992.
39. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):1036-1046.
40. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):35-51.
41. Peter L, Jacob M, Krolak-Salmon P, Petitjean T, Bastuji H, Grange JD, et al. Prevalence of papilloedema in patients with sleep apnoea syndrome: a prospective study. *J Sleep Res.* 2007;16(3):313-318.
42. Marcus DM, Lynn J, Miller JJ, Chaudhary O, Thomas D, Chaudhary B. Sleep disorders: a risk factor for pseudotumor cerebri?. *J Neuroophthalmol.* 2001;21(2):121-123.
43. Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S. Sleep apnea and intracranial hypertension in men. *Ophthalmology.* 2002;109(3):482-485.
44. Thurtell MJ, Trotti LM, Bixler EO, Rye DB, Bliwise DL, Newman NJ, et al. Obstructive sleep apnea in idiopathic intracranial hypertension: comparison with matched population data. *J Neurology.* 2013;260(7):1748-1751.
45. Gupta PK, Stinnett SS, Carlson AN. Prevalence of sleep apnea in patients with keratoconus. *Cornea.* 2012;31(6):595-599.
46. Saidel MA, Paik JY, Garcia C, Russo P, Cao D, Bouchard C. Prevalence of sleep apnea syndrome and high-risk characteristics among keratoconus patients. *Cornea.* 2012;31(6):600-603.
47. Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Naderan M, Rajabi MT, Kamaledin MA. Association between the prevalence of obstructive sleep apnoea and the severity of keratoconus. *British Journal of Ophthalmology.* 2015;99(12):1675-1679.
48. Gencer B, Ozgurhan EB, Kara S, Tufan HA, Arikian S, Bozkurt E, et al. Obesity and obstructive sleep apnea in patients with keratoconus in a Turkish population. *Cornea.* 2014;33(2):137-140.
49. Pihlblad MS, Schaefer DP. Eyelid laxity, obesity, and obstructive sleep apnea in keratoconus. *Cornea.* 2013;32(9):1232-1236.
50. Bayhan SA, Muhafiz E, Bayhan HA, Intepe YS, Kirboğa K, Gürdal C. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların ön segment parametrelerinin kornea topografisi ile değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.* 2015;24(4):222-226.
51. Negris, R. Floppy eyelid syndrome associated with keratoconus. *Journal of the American Optometric Association.* 1992;63(5):316-319.
52. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967;63(3):661-687.
53. Yannuzzi, LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1987;7(2):111-131.
54. Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrão S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H, et al. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1834-1837.
55. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation.* 1995;96(4):1897-1904.
56. Bernasconi P, Messmer E, Bernasconi A, Thölen A. Assessment of the sympatho-vagal interaction in central serous chorioretinopathy measured by power spectral analysis of heart rate variability. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 1998;236(8):571-576.
57. Yavaş GF, Küsbeci T, Kaşıkci M, Günay E, Doğan M, Ünlü M, et al. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Current Eye Research.* 2014;39(1):88-92.
58. Kloos P, Laube I, Thoelen A. Obstructive sleep apnea in patients with central serous chorioretinopathy. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2008;246(9):1225-1228.
59. Jain AK, Kaines A, Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep

- apnea. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2010;248(7):1037-1039.
60. Brodie FL, Charlson ES, Aleman TS, Salvo RT, Gewaily DY, Lau MK, et al. Obstructive sleep apnea and central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2015;35(2):238-243.
61. Glacet-Bernard, A, les Jardins GL, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E, Housset B. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Archives of Ophthalmology*. 2010;128(12):1533-1538.
62. Kanai H, Shiba T, Hori Y, Saishin Y, Maeno T, Takahashi M. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients with retinal vein occlusion. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2012;116(2):81-85.
63. Kwon HJ, Kang EC, Lee J, Han J, Song WK. Obstructive sleep apnea in patients with branch retinal vein occlusion: a preliminary study. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2016;30(2):121-126.
64. Turati M, Velez-Montoya R, Gonzalez-Mijares CC, Perez-Montesinos A, Quiroz-Mercado H, Garcia-Aguirre G. Bilateral central retinal vein occlusion associated with obesity-hypoventilation syndrome (pickwickian syndrome). *Retin Cases Brief Rep*. 2009;3(2):140-143.
65. Govetto A, Domínguez R, Rojas L, Pereiro M, Lorente R. Bilateral and simultaneous central retinal vein occlusion in a patient with obstructive sleep apnea syndrome. *Case Rep Ophthalmol*. 2014;5(2):150-156.
66. Chou KT, Huang CC, Tsai DC, Chen YM, Perng DW, Shiao GM, et al. Sleep apnea and risk of retinal vein occlusion: a nationwide population-based study of Taiwanese. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(1):200-205.