



Hipotiroidili Hastalarda Korneal Biyomekanik Özelliklerin Değerlendirilmesi Evaluation of Corneal Biomechanical Properties in Patients with Hypothyroidism

Seyfullah Kan^{1,5}, Uğur Acar², Adnan Karaibrahimoğlu³, Merve İnanç⁴,
Muhammed Kızılgül⁵, Selvihan Beyse⁵, Erman Çakal⁵

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

⁴Ulucanlar Göz Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

⁵Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Özet

Amaç: Hipotiroidinin korneal biyomekanik değişikliklerle ilişkili olup olmadığını belirlemek.

Materyal-Metot: Çalışmaya hipotiroidisi olan 48 hasta (çalışma grubu) ve 49 sağlıklı birey (kontrol grubu) alındı. Korneal histerezis (KH), korneal rezistans faktörü (KRF) ve göz içi basıncı (GİB) dahil olmak üzere korneal biyomekanik özellikler, oküler cevap analizörü (OCA) ile ölçüldü. GİB ayrıca Goldmann aplanasyon tonometresi (GAT) ve merkezi kornea kalınlığı (MKK) ultrasonik pakimetreye ölçüldü. Hipotiroidi ve kontrol grubu arasında OCA parametreleri ve MKK'daki farklılıklar analiz edildi.

Bulgular: Hipotiroidi grubunda ortalama KH, KRF sırasıyla 9,7±1,2 mmHg ve 9,8±1,4 idi. Kontrol grubunda aynı değerler sırasıyla 10,0±1,7 mmHg ve 10,5±2,0 idi. İki grup arasında KH ve KRF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,28 ve p=0,07). Korneal kompanzasyonlu GİB (17,0±3,0 mmHg'a karşın 17,8±3,7 mmHg, p=0,25) ve Goldmann-korelasyonlu GİB (15,7±3,2 mmHg'a karşın 16,8±4,3 mmHg, p=0,15) arasında anlamlı bir fark yoktu. MKK çalışma grubu gözlerinde 551,3±36,9 µm, kontrol gözlerinde 552,1±41,3 µm idi (p=0,92).

Sonuç: Çalışmamız hipotiroidinin kornea biyomekanik parametreleri ve MKK değerlerini etkilemediğini göstermektedir. Kornea biyomekanik özelliklerinin GİB ölçümlerinin doğruluğu üzerindeki olası etkileri dikkate alınmadan hipotiroidi hastalarında GİB ölçümlerinin güvenle kullanılabileceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, Kornea Biyomekanik, Korneal Histerezis, Korneal Rezistans Faktör, Glukom.

Abstract

Objective: To determine whether hypothyroidism is associated with corneal biomechanical changes.

Material-Method: The study consisted of 48 patients with hypothyroidism (study group) and 49 healthy subjects (control group). Corneal biomechanical properties, including corneal hysteresis (CH), corneal resistance factor (CRF) and intraocular pressure (IOP) were measured with an ocular response analyzer (ORA). IOP was also measured using Goldmann applanation tonometry (GAT) and central corneal thickness (CCT) was measured with an ultrasonic pachymeter. The differences in ORA parameters and CCT between study and control group participants were analyzed.

Results: The mean CH, CRF were 9.7±1.2 mmHg and 9.8±1.4 respectively in the study group. The same values were 10.0±1.7 mmHg and 10.5±2.0 respectively in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups for CH and CRF (p=0.28 and 0.07 respectively). There was no significant differences in corneal-compensated IOP (17.0±3.0 mmHg vs 17.8±3.7 mmHg, p=0.25) and Goldmann-correlated IOP (15.7±3.2 mmHg vs. 16.8±4.3 mmHg p=0.15). CCT was 551.3±36.9 µm in study group eyes compared with 552.1±41.3 µm in control eyes (p=0.92).

Conclusions: Our study suggests that hypothyroidism does not have an effect on the corneal biomechanical parameters and CCT values. We conclude that IOP measurements can be safely utilized in hypothyroid patients without considering the possible effects of corneal biomechanical properties on accuracy of IOP measurements.

Keywords: Hypothyroidism, Corneal Biomechanics, Corneal Hysteresis, Corneal Resistance Factor, Glaucoma.

Giriş

Hipotiroidi, hedef dokulardaki tiroid hormon eksikliğinin klinik ve biyokimyasal bulguları ile karakterize bir sendromdur (1). Genel popülasyonun yaklaşık % 5'inde ortaya çıkan, diyabetes mellitusdan sonra en yaygın ikinci endokrin bozukluktur (2). Tiroid hormonu (TH) protein sentezini,

hücre çoğalmasını ve lipid üretimini indükler. TH oksidatif metabolizmayı düzenlediğinden, oksidatif stres hipotiroidi ile artmaktadır (3). Ayrıca hipotiroidi, dokularda hyaluronik asit birikimine neden olarak dermis ve diğer dokularda yapısal değişimlere neden olur (4).

Hipotiroidi ve primer açık açılı glukom (PAAG) arasında

ilişki 1920'lerden bu yana bilinmektedir (5). Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (6-14).

Fahnehjelm ve ark. (15) mukopolisakkaridozlu 7 hastada artmış kornea kalınlığı, kornea histerezisi (KH) ve göz içi basıncı (GİB) bildirmiştir. Hipotiroidi hastalarının dermis ve diğer dokularında olduğu gibi, hyaluronik asit korneada da birikebilir ve bu birikim, kornea biyomekaniklerinde ve IOP ölçümlerinde yanlışlıklara yol açan bazı değişikliklere neden olabilir.

Hipotiroidi hastalarında kornea viskozitesinde muhtemel değişiklikler ve hipotiroidinin genel popülasyonda yüksek prevalansı göz önüne alındığında, hipotiroidi hastalarında POAG ile arasındaki ilişkinin belirlenmesi önemlidir. Bildiğimiz kadarıyla, hipotiroidi ve korneal biyomekanik arasındaki ilişkiyi ele alan bir çalışma olmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, oküler cevap analizörü (ORA; Reichert Oftalmik Aletler, Depew, NY, ABD) ile ölçülen kornea biyomekanik özelliklerini ve ayrıca hipotiroidizmi gözlerde merkezi kornea kalınlığını (MKK) ölçmek ve sonuçları yaş ile uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Materyal-Metot

Çalışma, İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Klinik Bu gözlemsel, kesitsel bir çalışmadır. Güç analizi yapıldı ve örneklem büyüklüğü her grup için 38 vaka olarak belirlendi. Analiz, TSH (Tiroid Stimulan Hormon) ve Serbest T4 (fT4) değerleri dikkate alınarak GPower 3.1.9.2 yazılımı ile yapılmıştır. Analizde, tip I hatası %5, etki büyüklüğü 0,67 ve güç %95 olarak alınmıştır. Bu nedenle, hipotiroidi grubu için 48, kontrol grubu için 49 kişi çalışmaya dahil ettik. Aslında, post-hoc güç analizi gerçek gücü 0,946 olarak gösterdi. Katılım isteğe bağlıydı. Katılımcıların ayrıntılı tiroid fonksiyon incelemesi yapıldı. fT4 için 0,89-1,76 ng/dL ve TSH için 0,55-4,78 mIU/L aralıkları normal kabul edildi.

Hipotiroidi, bazal TSH yüksek ve fT4 düşük olarak tanımlandı. Hastaların hipotiroidi semptomları detaylı olarak sorgulandı. Tiroidin ile tedavi edilen hipotiroidi veya normal tiroid fonksiyonu, diyabetes mellitus, hipertansiyon, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği veya diğer sistemik hastalıkları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak, hamilelik ve emzirme, oral kontraseptif hap, statin ve tiroid fonksiyonlarını, serum lipidlerini veya glikoz homeostazını değiştirebilecek ilaçları kullananlar çalışmadan çıkarıldı.

Ankara Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi'nde göz muayenesi veya gözlük reçetesi için polikliniği ziyaret eden hipotiroidi olmayan denekler, yaş ve cinsiyet olarak, genel ve oküler sağlığı iyi olan hipotiroidi hastalarıyla eşleştirildi. Hastalardan çalışma öncesinde bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı.

Hastalar daha önce başka bir çalışmada açıklandığı gibi tam bir oftalmolojik muayene geçirdiler (16). Kornea histerezisi (KH), kornea direnç faktörü (KDF), Goldmann-korelasyonlu GİB (GİBg) ve kornea kompanse GİB (GİBcc) ölçmek için OCA kullanıldı.

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Version 22.0 kullanılmıştır. Değerler ortalama olarak SD ile sunulmaktadır. İstatistiksel analiz, incelenen her parametrede gruplar arasındaki farkı içermiştir. Analiz için Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı, p değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların oftalmolojik ve demografik verileri Tablo 1'de gösterilmektedir. Cinsiyet ve yaş dağılımı gruplar arasında benzerdi. Gruplar arasında GİB, GAT, ortalama spherical equivalent ölçümleri açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,15, p=0,12 ve p=0,92). Kontrol ve hipotiroidi hastalarının hormonal verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Serum TSH ve serbest T4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol	Hipotiroidi	p
Yaş (Yıl)	45,3±13,6	45,1±13,8	0,95
Cinsiyet (E / K)	12/37	10/38	0,88
Refractive Error (SE)(D)	-0,25±0,87	0,06±0,86	0,12
IOP (GAT) ^a (mm Hg)	17,1±3,7	16,1±3,0	0,15
CCT ^b (µm)	552,1±41,3	551,3±36,9	0,92
TSH ^c (mIU/L)	1,9±0,7	34,5±36,4	<0,001*
Free T4 (ng/dl)	0,95±0,1	0,83±0,23	0,008*

*İstatistiksel olarak anlamlı

^aGoldmann Applanation Tonometri ile ölçülen Göz İçi Basıncı

^bMerkez Kornea Kalınlığı

^cThyroid Stimulan Hormon

Kontrol ve hipotiroidi grubunun gözlerindeki OCA ölçüm verileri Tablo 2'de gösterilmektedir. Kontrol ve hipotiroidi grubunun gözlerindeki ortalama KH sırasıyla 10,0 (1,7) mmHg ve 9,7 (1,2) mmHg idi ve anlamlı fark yoktu (p=0,28). KDF ayrıca tiroid durumuna göre de değişmedi (9,8 [1,4], 10,5 [2,0], p=0,07). İki grup arasında anlamlı bir GİBcc ve GİBg farkı yoktu (sırasıyla p=0,25 ve p=0,16).

Tablo 2. Elde edilen ORA parametrelerinin sonuçları

	Kontrol	Hipotiroidi	p
IOPcc ^a (mm Hg)	17,8±3,7(10,6-23,4)	17,0±3,0 (10,6-24,4)	0,25
IOPg ^b (mm Hg)	16,8±4,3(9,0-24,7)	15,7±3,2(8,2-24,5)	0,16
CH ^c (mm Hg)	10,0±1,7(6,6-13,2)	9,7±1,2(7,3-13,2)	0,28
CRF ^d	10,5±2,0(6,4-15,6)	9,8±1,4(6,6-12,8)	0,07

^aCornea compensated intraokuler basınç

^bGoldmann correlated intraokuler basınç

^cCorneal hysteresis

^dCorneal resistance faktör

Ayrıca gruplar arasında GİB ölçümlerini (GİBGAT, GİBg ve GİBcc) karşılaştırdık. Hipotiroidi hastalarının gözünde GİBcc, hem GİBg (p<0,001) hem de GİBGAT'tan (p<0,001) anlamlı derecede yüksekti. Kontrol grubunda GİBcc ve GİBg ile GİBcc ve GİBGAT ölçümleri arasında benzer farklılıklar vardı. GİBcc ve GİBGAT'a göre ortalama delta farkları hasta grubu için 0,9 mmHg ve kontroller için 0,7 mmHg idi. GİBcc ve GİBg arasındaki ortalama delta farklılıkları hasta grubunda 1,3 mmHg ve kontrollerde 1,0 mmHg idi.

Tartışma

Literatür verileri, hipotiroidizm hastalarının gözünde glokom riski ile ilgili çelişkili raporlar içermektedir. Bazı çalışmalar hipotiroidizm ve glokom arasında bir ilişki bulurken (8, 10-12), diğerleri böyle bir ilişkinin varlığını bulamadılar (9, 13, 14). Smith ve ark. (8) PAAG'lı bir hastada hipotiroidizm tedavisi ile GİB azaldığını belirtti. Ayrıca başka bir çalışmada, tedavi edilmemiş hipotiroidizmin PAAG gelişimi için önemli bir belirleyici olduğunu göstermiştir, ancak bu ilişki tiroid hormon replasman tedavisi alan hastalarda önemsizdir (15).

Hipotiroidizm hastalarında bildirilen yüksek GİB, gözün trabeküler ağ yapısında glikozaminoglikan birikimi ve buna bağlı göz sıvısının akışkanlığında bozulma sonucu olduğu düşünülmektedir. Ancak bu teori bugüne kadar kanıtlanamamıştır (10, 17).

Glokomun tanısında ve takibinde GİB ölçümünün önemli olduğu ve korneanın biyomekanik özelliklerinin GİB ölçümlerinde etkili olduğu gösterilmiştir (18, 19). OCA, in vivo korneal biyomekanik özellikleri ve korneal viskoelastik faktörlerin etkisine bakılmaksızın GİB'yi tespit edebilen invaziv olmayan bir cihazdır (20). OCA'nın ilkeleri daha önce tanımlanmıştır (21). Cihaz iki korneal biyomekanik ölçümü ölçer: KH ve KDF (22). KH'nin korneanın "enerji emme kapasitesini" gösterdiği ileri sürülmüştür (21). OCA ayrıca son derece hassas GİB ölçümü olarak önerilen tekrarlanabilir GİBcc ölçümleri de üretir (23).

Mukopolisakkaridozlu hastalarda kornea biyomekanik parametrelerinde değişiklikler bulundu (24). Hipotiroidizm birçok dokuda hyaluronik asit birikmesine neden olabileceğinden, tedavi edilmemiş hipotiroidi durumunda hyaluronik asidin korneada aşırı miktarda birikmesi, kornea viskoelastisitesinin değişmesine neden olabileceği öne sürülebilir. Ayrıca, kornea fizyolojisi, tiroid hormon eksikliğinde de etkilenebilir, çünkü tavuk korneasında tiroksin reseptörleri olduğu bildirilmiştir (25).

Glikozaminoglikan, hipotiroidizmde sklerada da birikebilir ve bu birikme, optik disklerin glokomatöz hasara karşı duyarlılığını etkileyebilir. OCA ile ölçülen kornea biyomekanik özellikleri göz küresinin biyomekanığını yansıtabileceğinden ve glokomatöz hasar oluşturan optik disklerin duyarlılığının bir göstergesi olabileceğinden, değiştirilmiş korneal viskoelastisite, hipotiroidizm ile PAAG arasında bir ilişkinin varlığını açıklayabilir (26).

Hipotiroidizmde korneanın in vivo biyomekanik özelliklerini belirlemek için yapılan ilk gözlemsel, kesitsel çalışma olan bu çalışmanın sonuçları, yeni tanı almış hipotiroidi hastalarında ORA tarafından oluşturulan korneanın parametrelerinin sağlıklı deneklerden farklı olmadığını göstermektedir. Hipotiroidi hastalarının KH ve KDF'lerinin sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede farklı olmadığını bulduk.

Literatür, hipotiroidizmde kornea biyomekanığındaki değişiklikleri gösteren iki vaka raporu içermektedir. Birincisinde, hamilelik sırasında hipotiroidizmi ile indüklenen akut korneal hidropların gelişmesi ile birlikte bir keratokonus ilerlemesi olgusu bildirilmiştir (27). İkincisinde Gatziofias ve ark. (28) alevlenmiş hipotiroidizm ile ilişkili

bir korneal topografik dalgalanma vakasını vurgulamışlardır. Tiroksin tedavisi altında, Kmax değerlerinde kademeli bir azalma gözlemlendi. Dahası, tiroksin replasman tedavisi ile başvuru anında ölçülen KH ve KDF'de anlamlı derecede düşme gözlemlendi.

Biz hipotiroidizm ve kontrol grubu arasında kornea kalınlığında anlamlı bir fark bulamadık. Bahçeci ve ark. (29) TSH'nin azalması ile korele bir MKK düşüşü göstermiştir, ancak bu MKK ölçümleri reversibl değişimler göstermekteydi. Bu geri dönüşümlü değişikliklerin korneadaki mukopolisakkarit birikiminden kaynaklanabileceğini öne sürdüler. Ayrıca TSH düşüşü ile korele bir MKK azalması bize hipertiroidinin de korneal ölçümlerde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, Öztürk ve ark. (30) hipotiroidi hastalarının tedavi öncesi ve sonrası MKK ölçümlerini değerlendirmiş ve ilk ölçümlerin tiroid hormon replasman tedavisinin 1, 3 ve 6. aylarındaki ölçümlerden anlamlı olarak farklı olmadığını bulmuşlardır.

Daha önce de belirtildiği gibi, hipotiroidi hastalarının GİB değerlerine ilişkin çelişkili sonuçlar vardır. Bu çalışmada, hasta ve kontrol grupları arasında GİBcc, GİBg ve GİBGAT açısından anlamlı fark yoktu. Ayrıca, hasta ve kontrol grubu gözlerindeki GİBcc ve GİBGAT farklılıkları benzerdi (sırasıyla 0,9 mmHg ve 0,7 mmHg). Glokom tanısını ve takibini değiştirmek için bu farklılıkların miktarı yetersizdi. GİBcc ve GİBGAT ile GİBcc ve GİBg arasındaki ortalama delta farklılıkları, hipotiroidi hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında büyüklük açısından benzerlik gösterdiğinden, hipotiroidi hastalarında GAT'in güvenilirliği sağlıklı bireylerde olduğu gibi görünmektedir.

Çalışmamızın ana sınırlamalarından biri tek merkezli olması ve katılımcı sayısının nispeten az olmasıydı. İkinci sınırlama, çalışmanın kesitsel olmasıydı. Tiroid hormon replasman tedavisi öncesi ve sonrası hastaların korneal biyomekanik ölçümleri daha bilgilendirici olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, hipotiroidizm ve korneal biyomekanik özellikler, MKK ve GİB arasındaki ilişkiyi gösteremedik. Araştırmamız, korneal biyomekanik özelliklerin hipotiroidi hastalarında dikkate alınmadan; GİB ölçümlerinin güvenle kullanılabilmesini göstermektedir. Ayrıca, hipotiroidi hastalarının gözünde, değişen küre biyomekanığına bağlı olarak, glokoma daha duyarlı olan optik diskler bulunamamıştır. Hipotiroidizm ve glokom arasındaki olası ilişkilerin patofizyolojisini açıklamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Wiersinga WM. Hypothyroidism and Myxedema Coma. In: Jameson JL, De Groot LJ (eds). Endocrinology, Adult and pediatric. 6th edn. Philadelphia: Saunders, Elsevier. 2010; 1607-22.
2. Bilous RW, Tunbridge WM. The epidemiology of hypothyroidism—an update. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1988; 2: 531-40.

3. Brent GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med* 1994; 331: 847–53.
4. Sarandol E, Tas S, Dirican M, Serdar Z. Oxidative stress and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamin E supplementation. *Cell Biochem Funct* 2005; 23: 1–8.
5. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10: 366–91.
6. Hertel G. Einiges über den Augendruck und Glaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1920; 64: 390–2.
7. Smith KD, Tevaarwerk GJ, Allen LH. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1992; 27: 341–4.
8. Centanni M, Cesareo R, Verallo O. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 595–8.
9. Smith KD, Arthurs BP, Saheb N. An association between hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1580–4.
10. Gillow JT, Shah P, O'Neill EC. Primary open angle glaucoma and hypothyroidism: chance or true association? *Eye* 1997; 11: 113–4.
11. Boles Carenini B, Mignone U, Vadala G, Gastaldi C, Favero C, Brogliatti B. Glaucoma and hypothyroidism. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1997; 224: 47–8.
12. Jansen K. Thyroid disease, a risk factor for optic neuropathy mimicking normal-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74: 456–60.
13. Girkin CA, McGwin G Jr, McNeal SF, Lee PP, Owsley C. Hypothyroidism and the development of open-angle glaucoma in a male population. *Ophthalmology* 2004; 111: 1649–52.
14. Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ, Healey PR, Mitchell P. Open-angle glaucoma and systemic thyroid disease in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Eye (Lond)* 2004; 18: 600–8.
15. Safran AB. Are only certain hypothyroid subjects predisposed to raised intraocular pressure? *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 581–2.
16. Cross JM, Girkin CA, Owsley C, McGwin G Jr. The association between thyroid problems and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1503–5.
17. Munoz-Negrete FJ, Rebolleda G, Almodovar F, Díaz B, Varela C. Hypothyroidism and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2000; 214: 347–9.
18. Karadimas P, Bouzas EA, Topouzis F, Koutras DA, Mastorakos G. Hypothyroidism and glaucoma: a study of 100 hypothyroid patients. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 126–8.
19. Motsko SP, Jones JK. Is there an association between hypothyroidism and open-angle glaucoma in an elderly population? An epidemiologic study. *Ophthalmology* 2008; 115: 1581–4.
20. Lin HC, Kang JH, Jiang YD, Ho JD. Hypothyroidism and the risk of developing open-angle glaucoma: a five-year population-based follow-up study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1960–6.
21. Çankaya AB, Kan S, Kizilgul M, Tokmak A, Inanc M, Caliskan M et al. Evaluation of biomechanical properties of the cornea in patients with primary hyperparathyroidism. *Int Ophthalmol* 2017; 37(3): 519–24.
22. Becker B, Holker AE, Ballin N. Thyroid function and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1966; 61: 997–9.
23. Mangouritsas G, Morphis G, Mourtzoukos S, Feretis E. Association between corneal hysteresis and central corneal thickness in glaucomatous and non-glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 901–5.
24. Abitbol O, Bouden J, Doan S, Hoang-Xuan T, Gatineau D. Corneal hysteresis measured with the Ocular Response Analyzer in normal and glaucomatous eyes. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 116–9.
25. ElMallah MK, Asrani SG. New ways to measure intraocular pressure. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 122–6.
26. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 156–62.
27. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol* 2007; 52(Suppl 2): S109–S114.
28. Moreno-Montanes J, Maldonado MJ, Garcia N, Mendiluce L, Garcia-Gomez PJ, Segui-Gomez M. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in non-operated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 968–74.
29. Fahnehjelm, Chen E, Winiarski J. Corneal hysteresis in mucopolysaccharidosis I and VI. *Acta Ophthalmol* 2012; 90: 445–8.
30. Conrad AH, Zhang Y, Walker AR. Thyroxine affects expression of KSPG-related genes, the carbonic anhydrase II gene, and KS sulfation in the embryonic chicken cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 120–32.
31. Wells AP, Garway-Heath DF, Poostchi A, Wong T, Chan KC, Sachdev N. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3262–68.
32. Gatzoufas Z, Thanos S. Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 262–6.
33. Gatzoufas Z, Panos GD, Brugnolli E, Hafezi F. Corneal topographical and biomechanical variations associated with hypothyroidism. *J Refract Surg* 2014; 30: 78–9.
34. Bahçeci UA, Özdek Ş, Pehlivanlı Z, Yetkin İ, Önel M. Changes in intraocular pressure and corneal and retinal nerve fiber layer thicknesses in hypothyroidism. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 556–61.
35. Ozturk BT, Kerimoglu H, Dikbas O, Pekel H, Gonen MS. Ocular changes in primary hypothyroidism. *BMC Research Notes* 2009; 2: 266.