

**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MUSKARİNİK RESEPTÖR ANTAGONİSTİ  
TOLTERODİNİN GÖZ ÖN SEGMENTİNİN  
FİZYOANATOMİK PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN  
PENTACAM SİSTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Tezi Hazırlayan  
ALTAN GÖKTAŞ**

**Danışman  
Prof. Dr. SAMİ AYDOĞAN**

**Doktora Tezi**

**Eylül 2011  
KAYSERİ**

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MUSKARİNİK RESEPTÖR ANTAGONİSTİ**  
**TOLTERODİNİN GÖZ ÖN SEGMENTİNİN**  
**FİZYOANATOMİK PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN**  
**PENTACAM SİSTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**  
**(Doktora Tezi)**

**Tezi Hazırlayan**  
**ALTAN GÖKTAŞ**

**Danışman**  
**Prof. Dr. SAMİ AYDOĞAN**

**Eylül 2011**  
**KAYSERİ**

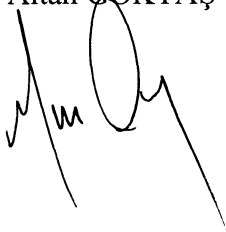
## **BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK**

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

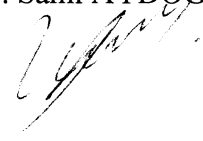
Altan GÖKTAŞ

"Muskarinik reseptör antagonisti tolterodinin göz ön segmentinin fizyoanatomik parametrelerine etkisinin pentacam sistemi ile değerlendirilmesi" adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.


Tezi Hazırlayan  
Altan GÖKTAŞ



Danışman  
Prof. Dr. Sami AYDOĞAN



Fizyoloji ABD Başkanı  
Prof. Dr. Cem SÜER



**Prof. Dr Sami AYDOĞAN** danışmanlığında **Altan GÖKTAŞ** tarafından hazırlanan “Muskarinik reseptör antagonisti tolterodinin göz ön segmentinin fizyolojik parametrelerine etkisinin pentacam sistemi ile değerlendirilmesi” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

29.10.2011...

**JÜRİ:**

Danışman

: Prof. Dr. Sami Aydoğan

Üye

: Prof. Dr. Nazan Dolu

Üye

: Prof. Dr. Ahmet Ergün

Üye

: Prof. Dr. Adnan Çelgeli

Üye

: Doç. Dr. Ayşe ÖLMEZ

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

.....

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları Uzmanı olarak Fizyoloji Anabilim Dalı'nda, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar insani ilişkilerde de sonsuz desteğiyle gelişmeme katkıda bulunan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Sami AYDOĞAN'a, doktora dersleri sırasında engin bilgi ve görüşlerinden faydalandığım Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Cem SÜER, Prof. Dr. Nurcan DURSUN, Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ, Prof. Dr. Meral AŐÇIOĐLU, Prof. Dr. Nazan DOLU ve Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM'e, çalışma ortamında bana teknik destek sağlayan başta Hemşire Hasibe OĞUZER olmak üzere, Kayseri Kızılay Hastanesi başhekim ve idarecilerine teşekkür ederim.

Altan GÖKTAŞ  
Kayseri, Eylül 2011

**MUSKARİNİK RESEPTÖR ANTAGONİSTİ TOLTERODİNİN GÖZ ÖN  
SEGMENTİNİN FİZYOANATOMİK PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN  
PENTACAM SİSTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Altan GÖKTAŞ**

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Fizyoloji Anabilim Dalı**

**Doktora Tezi, Eylül 2011**

**Danışman: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN**

**KISA ÖZET**

Bu çalışmada, tolterodin tedavisi alan hiperaktif mesane sendromlu hastalarda, ilacın sistemik antimuskarinik etkinliğe bağlı göz ön segmentinin fizyoanatomik parametrelerindeki etkilerinin pentacam sistemi ile değerlendirilmesi amaçlandı. Pentacam, ön segment analizi yapan ve ön segment fizyoanatomik parametrelerini ölçen bir sistemdir. Çalışmaya, 28 hastanın 56 gözü dahil edildi. Herhangi bir göz hastalığı bulunan ve göz tavması, göz cerrahisi, topikal ilaç kullanımı ve diabet öyküsü olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Hastalar, tedavi öncesi ve 1 aylık tedavi sonrası tam bir göz muayenesinden geçirildi ve pentacam sistemi ile analizleri yapıldı. Ayrıca hastalar, kadın, erkek, 60 yaş altı ve 60 yaş ve üstü olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Bütün hastalarda ve alt gruplarda göz muayenesi ve pentacam verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hastaların göz içi basıncı, pupil çapı, ön kamera derinliği, ön kamera hacmi, ön kamera açısı ve lens kalınlığı değerleri tedavi öncesi ve sonrası, sırasıyla;  $16.09 \pm 2.72$  ve  $16.15 \pm 2.56$  mmHg,  $3.02 \pm 0.56$  ve  $3.01 \pm 0.55$  mm,  $2.74 \pm 0.35$  ve  $2.75 \pm 0.34$  mm,  $150.2 \pm 33.9$  ve  $150.3 \pm 34.5$  mm<sup>3</sup>,  $34.56 \pm 5.7$  ve  $35.03 \pm 5.9^\circ$ ,  $2279.8 \pm 592.3$  ve  $2243.4 \pm 596.1$   $\mu$  olarak tespit edildi. (bütün değerler için  $p > 0.05$ ) Sonuç olarak, tolterodin göz muayene bulgularında ve ön segment fizyoanatomik parametrelerinde önemli bir değişikliğe neden olmamaktadır. Muhtemelen, tolterodin, mesanedeki reseptörleri göz ön segmentindeki reseptörlere kıyasla daha fazla inhibe eden, organ seçici bir ilaçtır.

**Anahtar Kelimeler:** Göz ön segment fizyoanatomik parametreleri, tolterodin, pentacam

**EVALUATION OF INFLUENCE OF TOLTERODINE, A MUSCARINIC  
RECEPTOR ANTAGONIST, ON PHYSIOANATOMICAL PARAMETERS OF  
ANTERIOR SEGMENT OF THE EYE WITH PENTACAM SYSTEM**

**Altan GÖKTAŞ**

**Erciyes University, Graduate School of Health Sciences**

**Department of Physiology**

**PhD Thesis, September 2011**

**Supervisor: Prof. Dr. Sami AYDOĞAN**

The aim of this study was to evaluate effect of tolterodine, a systemic antimuscarinic drug, on physioanatomical parameters of anterior segment of the eyes in patients with hyperactive bladder with pentacam system. Pentacam is a system that analysis the anterior segment and measures the physioanatomical parameters of this segment. 56 eyes of 28 patients included in the study. The patients with any ocular disease, a history of ocular trauma, surgery, topical drug usage and diabetes were excluded. All the patients underwent complete ocular examination and analyzed with pentacam before and one month after the start date of tolterodine treatment. In addition, the patients divided into subgroups as male patients, female patients, patients under the 60 year and patients over 60 years. Ocular examination findings and the pentacam parameters were compared between groups and subgroups statistically. The intraocular pressure, pupil diameter, anterior chamber depth, anterior chamber volume, anterior chamber angle and lens thickness values, before and after the treatment, respectively were as follows;  $16.09 \pm 2.72$  ve  $16.15 \pm 2.56$  mmHg,  $3.02 \pm 0.56$  ve  $3.01 \pm 0.55$  mm,  $2.74 \pm 0.35$  ve  $2.75 \pm 0.34$  mm,  $150.2 \pm 33.9$  ve  $150.3 \pm 34.5$  mm<sup>3</sup>,  $34.56 \pm 5.7$  ve  $35.03 \pm 5.9$  °,  $2279.8 \pm 592.3$  ve  $2243.4 \pm 596.1$  µ. ( $p > 0.05$  for all the values). In conclusion, tolterodin does not affect ocular examination and anterior segment physioanatomical parameters. Most likely, it is an organ-selective agent, inhibiting muscarinic receptors in the bladder rather than in the anterior segment of the eye.

**Keywords:** anterior segment physioanatomical parameters of eye, tolterodine, pentacam



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK .....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI .....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iv
TEŞEKKÜR .....	v
ÖZET .....	vi
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. GÖZ ÖN SEGMENTİNİN ANATOMİSİ:.....	3
2.1.1. Kornea:.....	3
2.1.2. Trabeküler Ağ: .....	4
2.1.3. İris Ve Pupil:.....	5
2.1.4. Silyer Cisim Ve Lens:.....	6
2.2. GÖZ ÖN SEGMENTİNİN FİZYOLOJİSİ:.....	7
2.2.1. Kornea: .....	7
2.2.2. Aköz Hümör Sekresyon Ve Drenajı:.....	8
2.2.3. İris Ve Pupil:.....	9
2.2.4. Akomodasyon:.....	11
2.3. MUSKARİNİK RESEPTÖRLER:.....	12
2.3.1. M <sub>1</sub> Reseptörü.....	15
2.3.2. M <sub>2</sub> Reseptörü.....	15
2.3.3. M <sub>3</sub> Reseptörü.....	15
2.3.4. M <sub>4</sub> Reseptörü.....	16
2.3.5. M <sub>5</sub> Reseptörü.....	16

2.4. HİPERAKTİF MESANE SENDROMUNDA KULLANILAN İLAÇLAR	16
2.4.1. Tolterodin.....	18
2.5. PENTACAM SİSTEMİ.....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
4.BULGULAR .....	27
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	46
6.KAYNAKLAR .....	55
ÖZGEÇMİŞ	

## TABLOLAR LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Antimuskarinik ilaçların muskarinik reseptör alt-tiplerine afinitesi .....	17
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.....	27
<b>Tablo 4.2.</b> Bütün hastalarda ortalama göz içi basıncı değerleri .....	28
<b>Tablo 4.3.</b> Erkek ve kadın hastalarda ortalama göz içi basıncı değerleri.....	29
<b>Tablo 4.4.</b> 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama göz içi basıncı değerleri .....	30
<b>Tablo 4.5.</b> Bütün hastalarda ortalama pupil çapı değerleri.....	31
<b>Tablo 4.6.</b> Erkek ve kadın hastalarda ortalama pupil çapı değerleri.....	32
<b>Tablo 4.7.</b> 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama pupil çapı değerleri .....	33
<b>Tablo 4.8.</b> Bütün hastalarda ortalama ön kamera derinliği değerleri .....	34
<b>Tablo 4.9.</b> Erkek ve kadın hastalarda ortalama ön kamera derinliği değerleri .....	35
<b>Tablo 4.10.</b> 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama ön kamera derinliği değerleri ..	36
<b>Tablo 4.11.</b> Bütün hastalarda ortalama ön kamera hacmi değerleri.....	37
<b>Tablo 4.12.</b> Erkek ve kadın hastalarda ortalama ön kamera hacmi değerleri.....	38
<b>Tablo 4.13.</b> 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama ön kamera hacmi değerleri .....	39
<b>Tablo 4.14.</b> Bütün hastalarda ortalama ön kamera açısı değerleri .....	40
<b>Tablo 4.15.</b> Erkek ve kadın hastalarda ortalama ön kamera açısı değerleri .....	41
<b>Tablo 4.16.</b> 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama ön kamera açısı değerleri .....	42
<b>Tablo 4.17.</b> Bütün hastalarda ortalama lens kalınlığı değerleri .....	43
<b>Tablo 4.18.</b> Erkek ve kadın hastalarda ortalama lens kalınlığı değerleri .....	44
<b>Tablo 4.19.</b> 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama lens kalınlığı değerleri.....	45

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Korneanın tabakaları .....	4
Şekil 2.2. Trabeküler Ağ ve iris anatomisi.....	5
Şekil 2.3. Lens, zonül, silyer cisim anatomisi.....	7
Şekil 2.4. Kornea endotel bariyer ve pompa fonksiyonu.....	8
Şekil 2.5. Aköz hümör yapım ve drenajı .....	9
Şekil 2.6. İris arka ve ön tabakası (miozis ve midriazis durumunda).....	10
Şekil 2.7. Pupil ışık refleksi .....	11
Şekil 2.8. Akomodasyon .....	12
Şekil 2.9. M <sub>1</sub> muskarinik reseptörü .....	13
Şekil 2.10. Muskarinik reseptör-G protein kompleksi .....	13
Şekil 2.11: Fosfolipaz C aktivasyonu .....	14
Şekil 2.12. Adenilil siklaz inhibisyonu .....	15
Şekil 2.13. Antimuskarinik ilaçlar ve etki mekanizması .....	16
Şekil 2.14. Tolterodinin kimyasal yapısı .....	18
Şekil 2.15. Pentacam sistemi.....	20
Şekil 2.16: Scheimpflug kamera .....	20
Şekil 3.1. Bir hastaya ait pentacam görüntüsü .....	25
Şekil 3.2. Bir hastaya ait ön segment fizyoanatomik parametreleri gösteren analiz sonucu örneği.....	26
Şekil 4.1. Bütün hastalarda göz içi basıncı değerlerinin dağılımı .....	28
Şekil 4.2. Erkek ve kadın hastalarda göz içi basıncı değerlerinin dağılımı .....	29
Şekil 4.3. 60 yaş altı ve üstü gruplarda göz içi basıncı değerlerinin dağılımı .....	30
Şekil 4.4. Bütün hastalarda pupil çapı değerlerinin dağılımı .....	31
Şekil 4.5. Erkek ve kadın hastalarda pupil çapı değerlerinin dağılımı .....	32
Şekil 4.6. 60 yaş altı ve üstü gruplarda pupil çapı değerlerinin dağılımı .....	33
Şekil 4.7. Bütün hastalarda ön kamera derinliği değerlerinin dağılımı .....	34
Şekil 4.8. Erkek ve kadın hastalarda ön kamera derinliği değerlerinin dağılımı .....	35
Şekil 4.9. 60 yaş altı ve üstü gruplarda ön kamera derinliği değerlerinin dağılımı... 36	36
Şekil 4.10. Bütün hastalarda ön kamera hacmi değerlerinin dağılımı .....	37
Şekil 4.11. Erkek ve kadın hastalarda ön kamera hacmi değerlerinin dağılımı .....	38

**Sayfa No**

<b>Şekil 4.12.</b> 60 yaş altı ve üstü gruplarda ön kamera hacmi değerlerinin dağılımı ....	39
<b>Şekil 4.13.</b> Bütün hastalarda ön kamera açısı değerlerinin dağılımı .....	40
<b>Şekil 4.14.</b> Erkek ve kadın hastalarda ön kamera açısı değerlerinin dağılımı .....	41
<b>Şekil 4.15.</b> 60 yaş altı ve üstü gruplarda ön kamera açısı değerlerinin dağılımı.....	42
<b>Şekil 4.16.</b> Bütün hastalarda lens kalınlığı değerlerinin dağılımı .....	43
<b>Şekil 4.17.</b> Erkek ve kadın hastalarda lens kalınlığı değerlerinin dağılımı .....	44
<b>Şekil 4.18.</b> 60 yaş altı ve üstü gruplarda lens kalınlığı değerlerinin dağılımı.....	45

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ:

Göz ön segmentini, anteriorda kornea, lateralde trabeküler ağ, posteriorda silyer cisim, iris ve lens oluşturur. İris sfinkter kası, silyer kaslar ve trabeküler hücrelerde yoğun muskarinik reseptör ekspresyonu gösterilmiştir (1-5). Bu reseptörlerin uyarılması, gözde iyi bilinen bazı etkiler oluşturur. Bu etkiler şunlardır; iriste, sfinkter kasının kasılması ile miyozis yani pupil çapında azalma (6), silyer kasların kasılması ile lens ve silyer cisim arasındaki zonüllerdeki gerginlikte azalma ve takiben lensin gevşek veya sferik hale geçmesi yani akomodasyondur (7). Ayrıca, trabeküler ağda kasılma ve gevşemeye neden olan muskarinik reseptörler, aköz hümör dışı atılımını değiştirerek, göz içi basıncında değişikliğe de neden olabilmektedir (8).

Sistemik antimuskarinik ilaçlar hiper aktif mesane sendromunun tedavisinde sıklıkla kullanılmakta ve sistemik antimuskarinik etki nedeniyle bu ilaçlara bağlı ağız kuruluğu, kabızlık, başağrısı ve bulanık görme gibi yan etkiler görülebilmektedir. Bu hastalıkta en sık tercih edilen sistemik antimuskarinik ilaçlardan biride seçici olmayan, kompetitif, saf reseptör antagonisti tolterodindir (9-11).

Diğer taraftan Pentacam, göz ön segment analizi için geliştirilen bir cihazdır. Ölçüm sonucunda, kornea kalınlığı, kornea temel eğrilik değerleri, kornea yarıçapı, kornea keratometri değerleri, ön kamera hacim, derinlik ve açısı, pupil çapı, lens yapısı ve kalınlığı gibi göz ön segmentine ait fizyolojik veriler elde edilebilmektedir (12,13).

Bu çalışmada, hiperaktif mesane sendromlu hastalarda sıklıkla kullanılan, sistemik antimuskarinik bir ilaç olan tolterodinin, yoğun muskarinik reseptör ekspresyonu gösteren göz n segment fizyoanatomik parametreleri üzerine etkisinin pentacam sistemi ile değerlendirilmesi amaçlandı.

## **2.GENEL BİLGİLER:**

### **2.1. GÖZ ÖN SEGMENTİNİN ANATOMİSİ:**

#### **2.1.1. Kornea:**

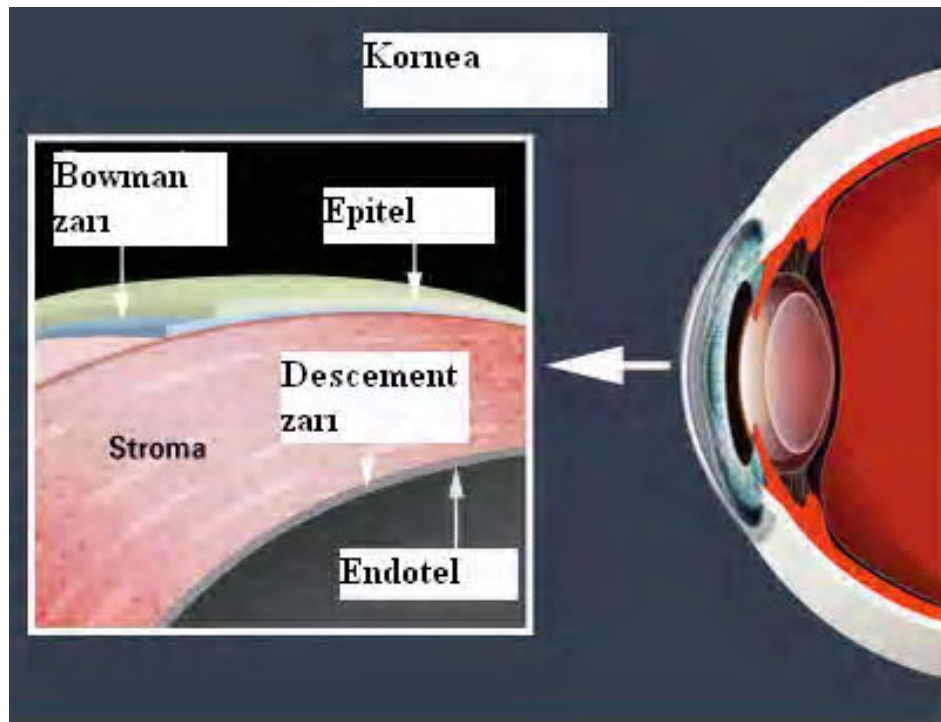
Kornea, hassas göz içi yapılarının korunması yanında, eşsiz optik ve transparan özelliği ile görüntünün retinada odaklanmasını sağlar. Kornea ön ve arka eğrilik yarıçapı sırasıyla 7.8 ve 6.5 mm'dir ve merkezde 0.52 ve periferde 0.65 mm kalınlığındadır (14).

Kornea yüzeyini bazal, wings ve apikal hücrelerden oluşan epitel hücre tabakası meydana getirir ve yaklaşık 50 µ kalınlığındadır (14). Kornea yüzey epiteli ortalama 7 günde bir değişerek yeni bir epitel tabakası oluşur (15). Dezmozomlar hücreler arası bağlantıyı sağlayan yapılardır (14). Bowman tabakası, epitel altında yer alan hücresiz bir bölgedir ve kolajen tip I,III,V ve VI'dan oluşur (16).

Korneanın büyük bölümü stromadan oluşur ve çoğunlukla tip I olmak üzere, III, V ve VI kollajen liflerinden oluşur (16). Kollajen lifler, korneada, birbirine paralel, lamella adı verilen düzgün tabakalar şeklinde yerleşmiştir (17). Bu yerleşim, merkez ve anterior 1/3 bölgede daha belirgindir. Kollajen fibrilleri, hidrofilik glikozaminoglikan ara madde içinde gömülüdür. Bu ara madde içinde en çok bulunan tip keratan sülfattır (18). Korneanın transparan olması ise bu küçük çaplı kollajen liflerin çok düzgün sıralanmasından ve fibriller arası boşlukların görülebilen ışık dalga boyundan daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır (19).

Stromadan sonraki bölge descemet zarıdır. Bu zar, kornea endotel hücrelerinin bazal laminasıdır ve kalınlığı (3-10 µm) yaşla birlikte artmaktadır (20). Korneanın, ön kamerayla komşu, posterior kısmını endotel hücreleri oluşturmaktadır. Sayıları 400 ile 500 bin arasında değişen, tek sıralı bir hücre tabakasını oluşturur (21). Endotel hücreleri yaşla birlikte azalma gösterir ve rejenerasyon kapasitesi çok sınırlıdır (22,23). Kornea tabakaları Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

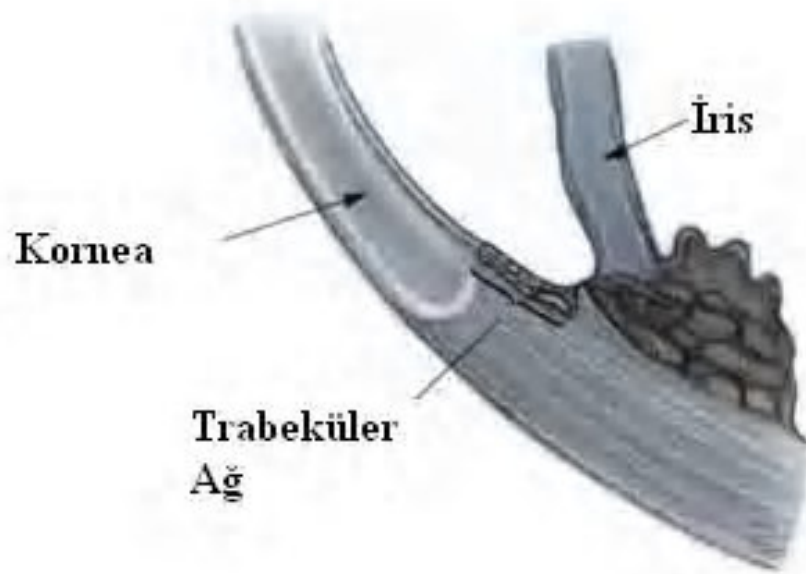




Şekil 2.1. Korneanın tabakaları

### 2.1.2. Trabeküler Ağ:

Ön kamera açısını, iris kökü, silyer cisim ön yüzündeki bağ dokusu ve trabeküler ağ oluşturur. Trabeküler ağ posteriorunu, sklera önüne doğru uzanan ve silyer kasların ve trabeküler ağın tutunduğu sklera mahmuzu oluşturur. Trabeküler ağ, kornea-sklearal, uveal ve schlemm kanalının etrafını çevreleyen juksta-kanaliküler kısım olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Aköz hüner ön kamerayı, trabeküler ağ ve schlemm kanalı yoluyla terk eder (24). Silyer kas kasılması yanında trabeküler ağ hücrelerinin kasılması da aköz dışı akımını değiştirebilir (25). Asetilkolin gibi medyatörlerin, in vitro ortamda bu hücrelerin kasılmasına yol açtığı (26) ve trabeküler ağ hücrelerinde muskarinik reseptörlerin mevcut olduğu gösterilmiştir (1). Trabeküler ağ ve iris anatomisi Şekil 2.2’de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Trabeküler ağ ve iris anatomisi

### 2.1.3. İris ve Pupil:

İris, ön ve arka kamerayı birbirinden ayıran bir diaframdır. Merkezdeki açıklığı pupil olarak adlandırılır ve göz içine giren ışık miktarını düzenler. İris çapı yaklaşık 12 mm, çevresi yaklaşık 37-38 mm'dir. İris stromasının yapısı, iris pigment epiteli ve melanositler içindeki pigment granüller iris rengini belirler (27).

İris damarları, silyer cisim stromasında yer alan majör arteryal çemberden köken alır. Sinir ağı kısa ve uzun silyer sinirlerden oluşur. Uzun silyer sinir, duyuşal lifleri (Trigeminal sinir ilk dalı) ve dilatör pupilla kasını uyaran postgangliyonik sempatik lifleri taşır. Kısa silyer sinir, silyer gangliyondan köken alır ve sfinkter pupilla kasını uyaran postgangliyonik parasempatik lifleri taşır. Dilatör kasta, uyarıcı alfa ve gevşetici beta 2 reseptörler, sfinkter kasta, muskarinik kolinerjik reseptörler mevcuttur (28). Seçici antagonistlerle yapılan çalışmalarda, iris sfinkterinde ve silyer kas hücrelerde muskarinik  $M_3$  reseptör alt tipinin olduğunu gösterilmiştir (2,3). Ayrıca, Ishizaka ve ark (4) iris dokusunda muskarinik reseptörlerin immün reaktivitesini incelediklerinde,  $M_3$  reseptör alt tipinin en belirgin reseptör alt tipi olduğunu tespit etmişler fakat, diğer alt tiplerinde ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_4$  ve  $M_5$ ) daha az oranlarda olmak üzere mevcut olduğunu da göstermişlerdir.

İris ön yüzü, melanosit, fibroblast ve kollajenden oluşan, alt stroma dokusunun bir modifikasyonudur (29). İris stroması, kollajen çatı ve hiyalürinidaza duyarlı ara madde ile dolu, süngerimsi bir yapıdır. Kan damarları, sinirler ve hücreler bu yapı içinde yer alır (29).

İris sfinkter kası stromanın pupil bölgesinde yer alır. Dilatör kası, iki bölgeden oluşur. Stromada yer alan, kas bölgesi ve posterior pigment epitel apikal kısmıyla temasta olan apikal pigment bölgesidir. İris arka yüzeyini ise, posterior pigment epiteli oluşturur (29).

#### **2.1.4. Silyer cisim ve Lens:**

Silyer cisim, anterior pars plikata ve posterior pars planadan oluşur. Pars plikata, lateralde sklera mahmuzuna sıkı bağlantı gösterir ve anteriorda arka kamera ile iris bulunur. İris ve silyer cisim silyer sulkusu meydana getirir. Pars plana ise retina periferinde sonlanır ve bu bölge ora serrata adını alır. Pars plikatada, radyal tarzda uzanan 70-80 adet silyer proses adı verilen katlantılar mevcuttur. Silyer prosesler, lens zonüllerinin bağlantısını sağlar ve aköz hümör sekresyonundan sorumludur (30).

Histolojik olarak, silyer cisim ön pigmentsiz ve arka pigmentli epitelden oluşur. (31). Pigment epitel, silyer cisim stroması ile devam eder (30). Silyer kaslar üç kısımdan oluşur; dış longitudinal, orta oblik ve iç sirküler. Bu kasların kasılması, ora serratada anterior traksiyon, sklera mahmuzunu ve trabeküler ağda iç ve posterior traksiyon meydana getirir (32). Oblik ve sirküler kasların kasılması, prosesleri ön ve içe doğru hareket ettirir ve lens kapsülünü geren zonüllerde gevşeme sağlar (33). Bu kaslar, düz kas özelliği göstermesine rağmen, sınırsız yerine çoklu ünite özelliği ile düz kaslardan ayrılır (34).

Silyer kaslar zengin bir kolinerjik sinir ağı ile uyarılır. Parasempatik sinir lifleri Edingel-Westphal nuklesundan köken alır ve okülomotor sinirle taşınır. Silyer kaslar etrafında yaygın bir ağ oluşturmadan önce, silyer ganglionda sinaps yapar (35). Silyer kaslarda muskarinik reseptörlerden  $M_3$  alt tipi yanında,  $M_2$  ve  $M_5$  alt tiplerinde ekspresyonu gösterilmiştir (5).

Lens, hayatın ilk yıllarında elips şeklindedir. İlerleyen yaşla birlikte, ön arka çapı artar ve daha yuvarlak bir hale gelir (36). Lens, dıştan içe doğru, kapsül, epitelyum ve lens liflerinden oluşur (37). Kompleks üç boyutlu mikrofibriller olan zonüller yardımıyla,

silyer cisime tutunur. Bu zonüller, kollajen olmayan protein fibril yapısından oluşur ve silyer cisim iç bölgeleri ve lens kapsülü arasında uzanır. Zonüller lensin yerinde tutulması ve silyer kaslardaki kontraksiyon sonucu akomodasyondan sorumludur (37). Lens, zonül, silyer cisim anatomisi Şekil 2.3’de gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Lens, zonül, silyer cisim anatomisi

## 2.2. GÖZ ÖN SEGMENTİNİN FİZYOLOJİSİ:

### 2.2.1. Kornea:

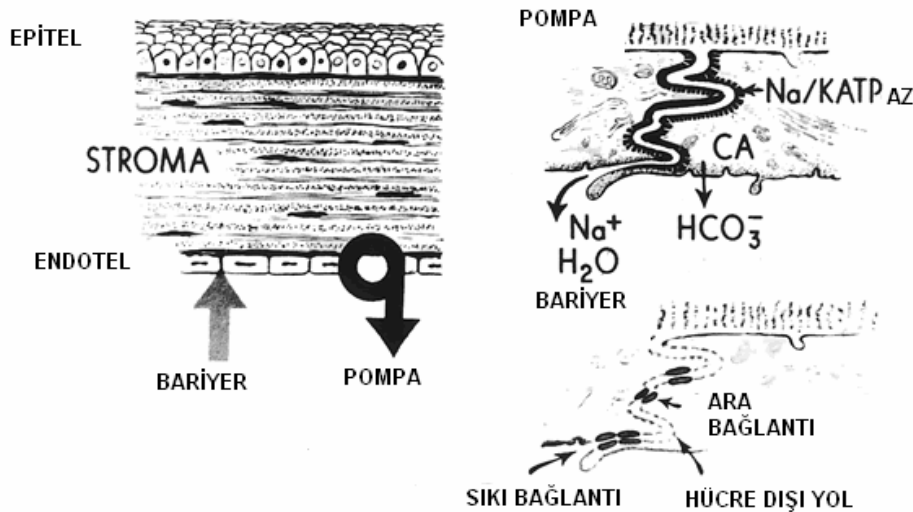
Kornea saydam, transparan, damarsız ve duyuşal sinirleri zengin bir dokudur. Kornea üzerindeki gözyaşı ile atmosfer arasındaki yüzey, insan gözünün kırma gücünün 2/3’ünden sorumludur. Metabolik aktivitesi için gerekli oksijenin büyük bölümünü atmosferden alır. Karbonhidrat, vitamin, aminoasit gibi besin maddelerini endotel hücreleri yoluyla aköz hümörden elde eder. Limbusta yer alan, damarsal yapıların bu yöndeki desteği sınırlıdır (14).

Korneanın elips bir yapısı vardır. Ortalama horizontal çapı 12, vertikal çapı 11mm civarındadır. Kornea epitelinin yüzeyi gözyaşı tabakası ile kaplanmıştır. Gözyaşı, dış lipit, orta aköz ve iç müsün tabakadan oluşmuştur. Müsün tabakası, epitel hücrelerinin mikrovilüs yapılarının arasını doldurur.

Kornea kalınlığının, % 90’nını stroma oluşturur. Stromayı % 78’i sudur. Stroma kolajen fibrilleri lamellar olarak yerleşmiştir. Lamella sayısı, kornea merkezinde 300,

periferde 500 adet civarındadır (14). Kornea iç yüzeyini döşeyen endotel hücreleri, poligonal mozaik bir yapıdadır.

Endotel hücre tabakası bütünlüğünü, mevcut hücrelerin migrasyonu ve genişlemesi ile sağlar (21). Doğumda 3500 hücre/mm<sup>2</sup> olan sayı, ileri yaşlarda 2500 hücre/mm<sup>2</sup>'ye kadar düşer. Endotel hücre sayısı 500 hücre/mm<sup>2</sup> düştüğünde kornea yetmezliği gelişebilir (21). Endotel hücrelerin, öncü görevi pompa fonksiyonu ile kornea dokusunu saydam tutmak ve kornea ödemi gelişmesini önlemektir. Pompa fonksiyonu sonucunda, ATP bağımlı Na/K ATPaz enzimi iyonları stroma dışına doğru aköze atması ve oluşan ozmotik farkla sıvının stromadan ön kameraya geçmesi sonucu oluşur. Diğer görevi ise, hücreler arası sıkı bağlantılarla, bariyer fonksiyonu sağlamaktır (19,21). Bariyer fonksiyonu, aköz hümör sıvısının stromaya geçmesini engellemesine rağmen besin maddelerinin geçişine izin verir. Ayrıca endotel hücreleri, descement zarının, doğumdan sonraki kalınlık artışından sorumludur. Anterior descement bantlı zarı fetal hayatta, posterior bantsız zar ise yetişkin hayatta endotel hücreleri tarafından oluşturulur. Kornea endotel bariyer ve pompa fonksiyonu Şekil 2.4'de gösterilmiştir.



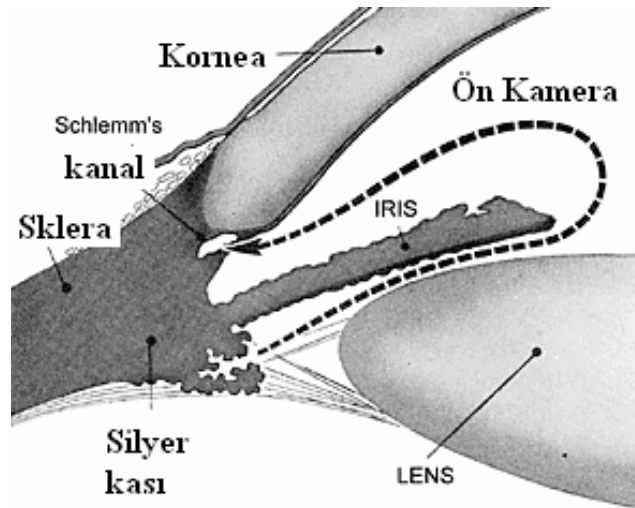
Şekil 2.4. Kornea endotel bariyer ve pompa fonksiyonu

### 2.2.2. Aköz hümör sekresyon ve drenajı:

Aköz hümör renksiz transparan bir sıvıdır. Silyer cisimden salgılandıktan sonra arka kamera, pupil ve ön kamera aracılığıyla trabeküler ağa ulaşır. Silyer cisimden salgılanan

aköz hümör gözü çoğunlukla, trabeküler ağ, schlemm kanalı, kolektör kanal, aköz ven ve episkleral ven ağı yoluyla terk eder. Aköz hümör damarsız yapılar olan kornea ve lensin oksijen ve besin ihtiyacını karşılar ve bu dokularda artık maddeleri uzaklaştırır. Göz içi basıncını ve saydam yapısıyla göz optik sistemini düzenler.

Aköz hümör, silyer cisim epitel hücreleri tarafından, difüzyon, ultrafiltrasyon ve aktif taşıma yoluyla salgılanır (38). Aktif taşıma enerji bağımlı bir işlemdir ve iyonları elektrokimyasal bir gradiente karşı taşınmasını sağlar. Bu iyonlar, sodyum, klor ve bikarbonattır. Aktif taşıma karbonik anhidraz enzimi ve sodyum-potasyum ATPaz enzimleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Aköz hümör yapımının büyük bölümü aktif taşıma ile sağlanır. Ultrafiltrasyon basınç bağımlı bir işlemdir. Silyer proçeslerde, kapiller hidrostatik basınç ve göziçi arasındaki basınç farkı, sıvının arka kameraya geçmesini sağlar. Onkotik basınç farkı ise tam tersi bir etki gösterir. Difüzyon, yük ve konsantrasyon farkına bağılı olarak, iyonların pasif hareketidir. Trabeküler ağda ve sklera mahmuzunda yoğun sinir uçları tespit edilmiştir. Bu uçlar, trabeküler ağda kasılma ve gevşemeye neden olan kolinerjik sinirlerdir (8). Aköz hümör yapım ve drenajı Şekil 2.5’de gösterilmiştir.

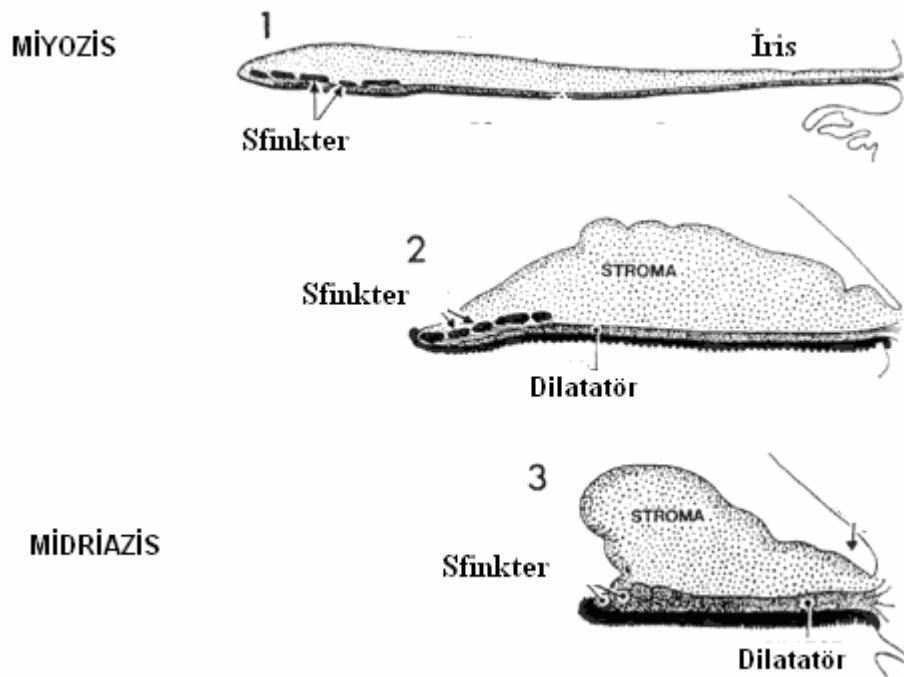


Şekil 2.5. Aköz hümör yapım ve drenajı

### 2.2.3. İris ve Pupil:

İris iki tabakadan meydana gelir; pigment epitel ile dilatör ve sfinkter kaslarından oluşan arka tabaka ve stroma, damar ve sinirlerden oluşan ön tabaka. Miyozis ve

midriazis sırasında ön ve arka iris yapısal değişikliğe uğrar (6). Miyozis sırasında, dilatör kasını içeren iris dış çemberinin büyüklüğü artar ve iris dokusu genişler. Ancak, sfinkter kasını içeren iç çember sabit kalır. Sonuç olarak, pupil küçüldükçe iç çemberdeki iris dokusundaki sıkışma, iris hareketine mekanik bir sınırlama getirir (39). Bu durum, kuvvetli bir uyarandan pupilin ne kadar küçülebileceğini belirler. İris arka ve ön tabakası (miozis ve midriazis durumunda) Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. İris arka ve ön tabakası (miozis ve midriazis durumunda)

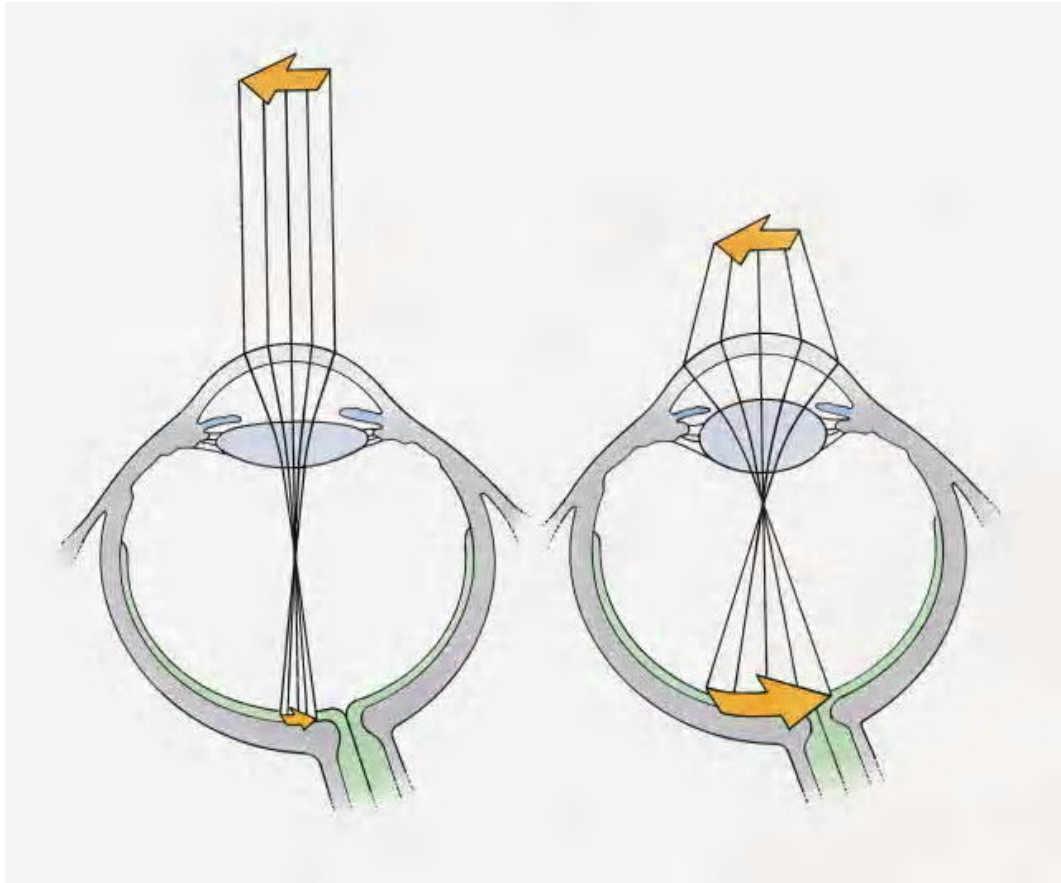
Pupil ışık refleksi, afferent visual ve efferent nöral yol hakkında bilgi verir. Bu yolla, retina, optik sinir, optik kiazma ve optik traktüs değerlendirilebilir. Işık refleksinin afferent kolundan eşit derecede nöral çıktı aldığı için, her iki pupil, ışıkla uyarılmaya eşit derecede yanıt verir. Diğer bir ifadeyle, tek taraflı ışık uyarını her iki göz pupilinde miozis meydana getirir.

Pupil ışık refleksinde optik sinir hasarında ve nadirde olsa optik traktüs hasarlarında bozulabilmektedir. Genel olarak retina patolojileri, ışık refleksini etkilememektedir. Pupil ışık refleksi Şekil 2.7'de gösterilmiştir.





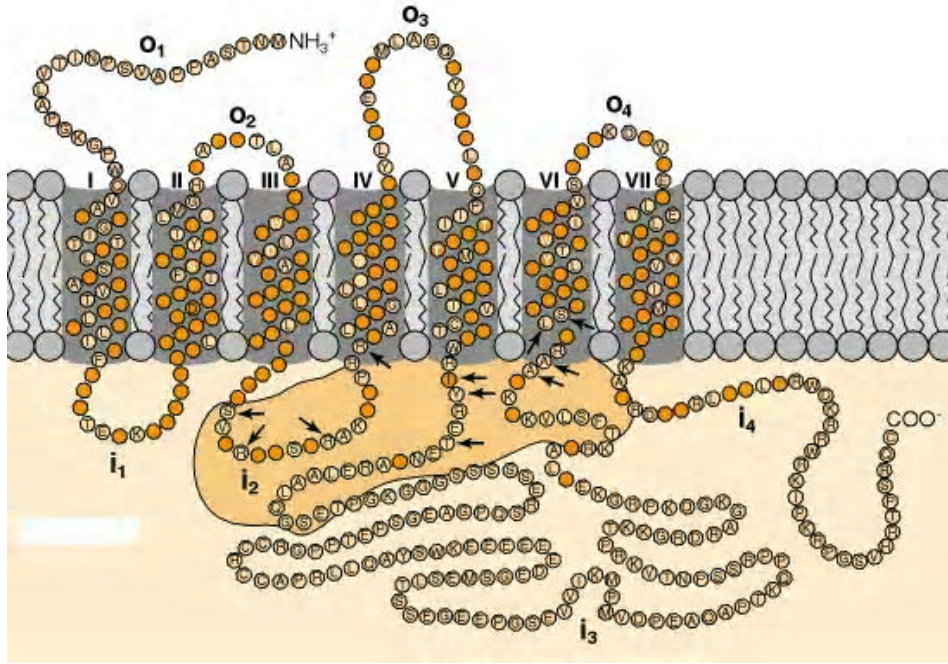
üzerindeki gerginlik azalır ve lens gevşek ve sferik yada akomodasyon haline geçer. Bu durum lensin kırma gücünü artırır ve yakındaki cisimlerin retinaya odaklanması sağlanır. Akomodasyon sırasında, lens şeklindeki temel değişiklik lensin ön yüzünde gerçekleşir ve bu yüzey öne doğru bombeleşme gösterir (7). Akomodasyon Şekil 2.8’de gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Akomodasyon

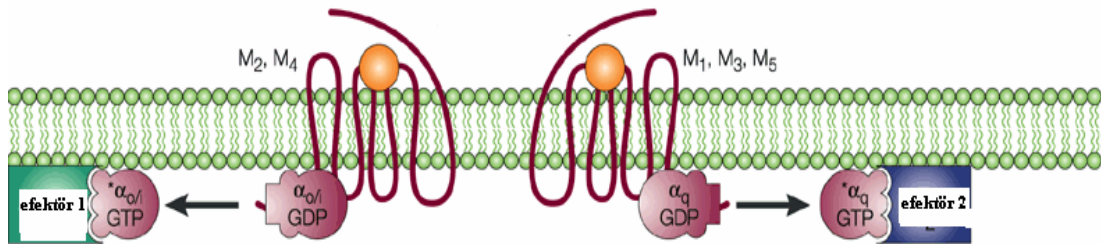
### 2.3. MUSKARİNİK RESEPTÖRLER:

Muskarinik reseptörler, G proteini ile eşleştirilmiş asetilkolin reseptörleridir (40,41). Bu reseptörler, parasempatik sinir sisteminin post-ganglionik sinir liflerinde asetilkolin ile uyarılan başlıca yapılardır. Muskarinik reseptörler, sinyal mekanizması için G proteinini kullanan, metobotropik reseptörler sınıfında yer alırlar. Bir ligand olarak asetilkolin, 7 transmembran bölgesi olan ve hücre içi G proteinine bağlı olan bu reseptörlere bağlanır. Bağlanma, hücre içinde zincir bir aktivite başlatır.  $M_1$  muskarinik reseptörü Şekil 2.9’da gösterilmiştir.



Şekil 2.9. M<sub>1</sub> muskarinik reseptörü

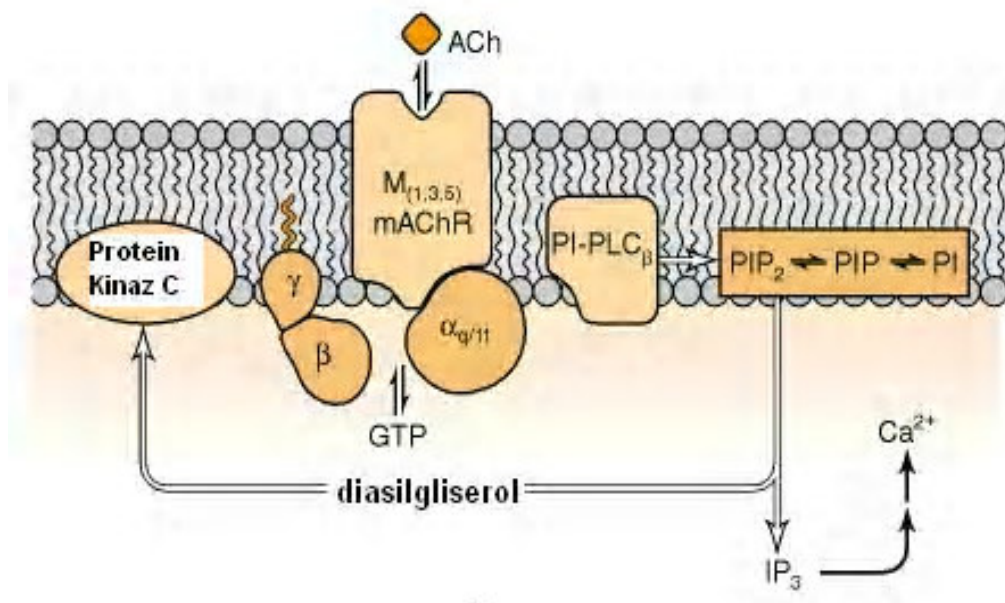
Farklı gen ailesinin ürünü olan, 5 muskarinik reseptör alt tipi vardır. Bunlar, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> ve M<sub>5</sub> reseptörleridir. Genel olarak, M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub> ve M<sub>5</sub> reseptörleri fosfolipaz c'yi aktive ederler ve bunun için pertussis toksinine duyarlı G proteininin, G<sub>q</sub> ailesini kullanırlar. M<sub>2</sub> ve M<sub>4</sub> reseptörleri adenilat siklaz enzimini inhibe eder ve bunun için pertussis toksinine duyarlı G proteininin G<sub>i</sub> ve G<sub>o</sub> ailesini kullanır (41). Muskarinik reseptör-G protein kompleksi Şekil 2.10'da gösterilmiştir.



Şekil 2.10. Muskarinik reseptör-G protein kompleksi

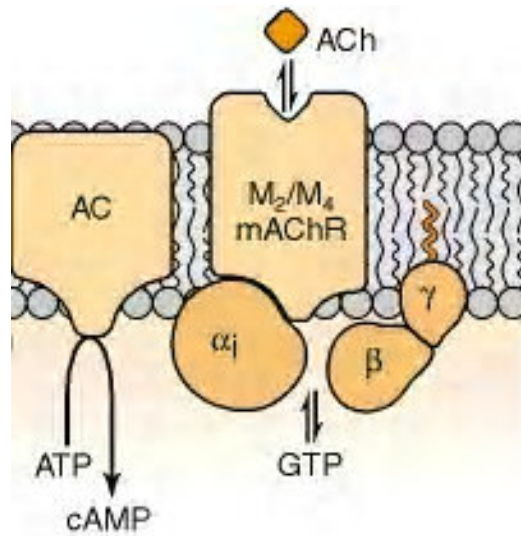
Muskarinik reseptörlerin asetilkolin tarafından uyarılması, G<sub>q</sub> proteinin aktivasyonuna yol açar. G proteinin α alt ünitesi efektör fosfolipaz C'yi aktive ederek, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfattan (PtdIns 4,5-P<sub>2</sub>), inositol 1,4,5-trisfosfat (IP<sub>3</sub>) and diasilgliserol (DAG)

meydana getirir. IP<sub>3</sub> kalsiyum depolarından kalsiyum salgılanmasını artırır ve sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunu yükseltir. DAG kalsiyum ve fosfolipid bağımlı protein kinaz aktivitesini artırır. Takip eden yanıtlar, kalsiyum ile düzenlenen proteinlerin üzerindeki kalsiyumun direk etkileri ve kalsiyum-kalmudilin ve protein kinaz C aracılı fosforilasyon ile tetiklenir. Ayrıca muskarinik reseptör aktivasyonunda, fosfotidilkolini hidrolize eden fosfolipaz D aktivasyonunda olur. Bu durum protein kinaz C'nin sekonder aktivasyonu sonucu oluşmakta ve DAG sekonder artışını desteklemektedir (41). Fosfolipaz C aktivasyonu Şekil 2.11'de gösterilmiştir.



Şekil 2.11. Fosfolipaz C aktivasyonu

M<sub>2</sub> ve M<sub>4</sub> muskarinik reseptörler, G proteinin G<sub>i</sub> bölümüyle ilişkidir. Asetilkolin bu reseptörlere bağlandığında, G<sub>α</sub>, gproteinden ayrılır ve adenil siklazı inhibe eder. M<sub>2</sub> ve M<sub>4</sub> reseptörleri ayrıca G proteini ile eşleştirilmiş içe akım potasyum kanallarını da aktive edebilir. Adenilil siklaz inhibisyonu Şekil 2.12'de gösterilmiştir.



Şekil 2.12. Adenilil siklaz inhibisyonu

### 2.3.1. M<sub>1</sub> reseptörü:

Reseptör geni CHRM1 genidir. Postganglionik sinirlerde yavaş uyarıcı postsinaptik potansiyele aracılık eder. Santral sinir sistemi ve ekzokrin bezlerde sıklıkla bulunur. Bazı antagonistleri, atropin, skopolamin, diskloverin, tolterodin, oksibutin, ipratropiyum, pirenzepin, telenzepindir.

### 2.3.2. M<sub>2</sub> reseptörü:

Reseptör geni CHRM2 genidir. Kalpte, kalp hızını yavaşlatma, atriumun kontraktil gücünü azaltma, atrioventriküler düğümde ileti hızını azaltma gibi etkileri vardır. Bazı antagonistleri atropin, skopolamin, diskloverin, tolterodin, oksibutin, ipratropiyum, metoktramin, tripitamin ve gallamindir.

### 2.3.3. M<sub>3</sub> reseptörü:

Reseptör geni CHRM3 genidir. Bu reseptör tipi vücutta birçok bölgede yer alır. Kan damarları ve akciğerdeki düz kasların kontraksiyonunu sağlar. Ancak, vasküler endotel hücrelerindeki M<sub>3</sub> reseptörlerin uyarılması, nitrik oksit sekresyonunu artırarak, damarlarda paradoks bir gevşeme de yaratabilir. Mide ve tükürük bezi gibi ekzokrin bezlerden, salgılamayı artırır. İris sfinkter ve silyer cisim kaslarında yoğun M<sub>3</sub> reseptör ekspresyonu mevcuttur. Bazı antagonistleri atropin, skopolamin, diskloverin, tolterodin, oksibutin, ipratropiyum, darifenasin ve tiotropiyumdur.

#### 2.3.4. M<sub>4</sub> reseptörü:

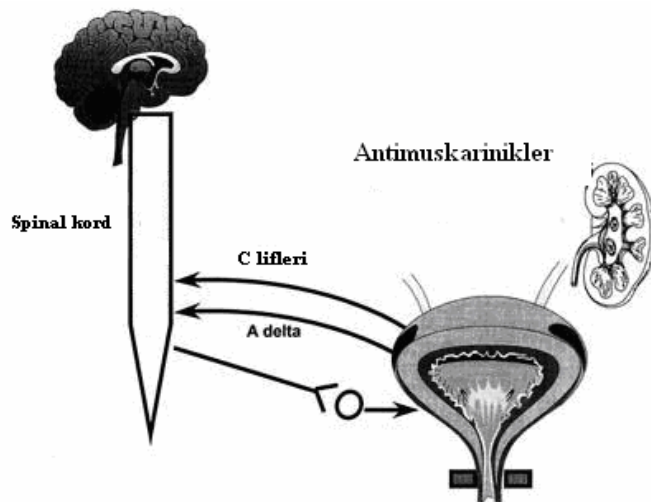
Reseptör geni CHRM3 genidir. Daha çok santral sinir sisteminde bulunur. Bu reseptörün aktivasyonu hareket azalmasına neden olur. Bazı antagonistleri atropin, skopolamin, diskloverin, tolterodin, oksibutin, ipratropiyumdur.

#### 2.3.5. M<sub>5</sub> reseptörü:

Reseptör geni CHRM3 genidir. Yerleşimi tam olarak bilinmemesine rağmen daha çok santral sinir sisteminde bulunur. Bazı antagonistleri atropin, skopolamin, diskloverin, tolterodin, oksibutin, ipratropiyumdur.

### 2.4. HİPERAKTİF MESANE SENDROMUNDA KULLANILAN İLAÇLAR:

Hiper aktif mesane, idrar sıklığında artış, idrar tutamama ve idrar aciliyeti ile karakterizedir ve populasyonun yaklaşık % 10 kadarını etkilemektedir (10). Hiperaktif mesane sendromu, detrusor kasının mesanenin dolması sırasında istemsiz kasılmasından kaynaklanır (42). Hiperaktif mesane yakınmaları gibi, detrusor aşırı aktivitesinin prevalansı yaşla birlikte artar ve nörojenik ve/veya miyojenik etiyojisi vardır. Detrusor aşırı aktivitesi, kolinerjik denervasyon ve muskarinik reseptörlerin asetilkoline karşı supersensitivitesi yoluyla meydana gelir ve mesane çıkış tıkanıklığı bu durumu destekleyen bir faktör olabilir (11). Antimuskarinik ilaçlar ve etki mekanizması Şekil 2.13'de gösterilmiştir.



Şekil 2.13. Antimuskarinik ilaçlar ve etki mekanizması

Asetilkolin detrusor kasında primer kontraktıl nörotransmitterdir ve antimuskarinik ilaçlar hiperaktif mesane tedavisinde etkinliğini, asetilkolinin detrusor kası üzerindeki  $M_2$  ve  $M_3$  reseptörlerine bağlanmasını inhibe ederek gösterirler. Bütün dünyada, hiperaktif mesane sendromunda kullanılan altı antimuskarinik ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar; oksibutinin, tolterodin, propiverin, trospium, darinefasin, solinefasindir. Bu ilaçların hepsinin, hiperaktif mesane sendromunun tedavisinde etkinliği vardır. Fakat, bu ilaçları farmokokinetik özellikleri ve yan etki profilleri, yapısal, muskarinik reseptör alt-tip ve organ seçicilik özelliklerinden dolayı farklılık göstermektedir (11).

Antimuskarinik ilaçlar genelde iyi tolere edilmektedir. En sık belirtilen yan etkiler, kuru ağız, kabızlık, baş ağrısı ve bulanık görmedir (11).

Detrusor myozitlerindeki, bütün muskarinik reseptörler alt-tipleri mevcuttur ancak  $M_2$  ve  $M_3$  alt-tipleri ensik grubu oluşturmaktadır. Ayrıca, bu reseptörler ürotelium, interstisyel hücreler, sinir hücreleri ve detrusor tabakalarında da mevcuttur.  $M_2$  ve  $M_3$  muskarinik reseptörleri G proteinleri ile eşleşmiştir fakat sinyal akım yolları farklılık gösterir (11).

Antimuskarinik ilaçlar, detrusor kasındaki muskarinik reseptörleri bloke eder ve mesanenin boşalması sırasındaki miyozit spontan aktivitesini engelleyerek, detrusor kasının kasılmasındaki frekansı ve şiddeti azaltır. Diğer kanıtlar ise ek bazı mekanizmalarında rol oynadığını göstermektedir. Bazı yazarlar antimuskarinik ilaçların detrusor aferent c liflerini inhibe ederek de etki gösterdiklerini ifade etmektedirler (11). Antimuskarinik ilaçların muskarinik reseptör alt-tiplerine afinitesi Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

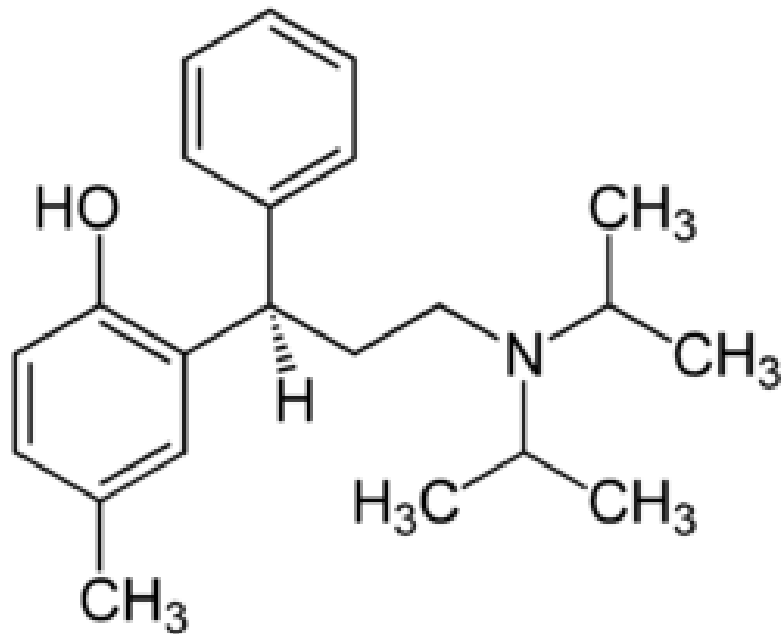
**Tablo 2.1.** Antimuskarinik ilaçların muskarinik reseptör alt-tiplerine afinitesi

İlaç	M1	M2	M3	M4	M5
<b>Oksibutinin</b>	1.0	6.7	0.67	2.0	11.0
<b>Tolterodin</b>	3.0	3.8	3.4	5.0	3.4
<b>Darifenasin</b>	7.3	46.0	0.79	46.0	9.6
<b>Solifenasin</b>	25.0	125	10	-	-
<b>Trospium</b>	0.75	0.65	0.50	1.0	2.3
<b>Propiverin</b>	6.58	5.79	6.39	6.46	6.43

Muskarinik reseptör ve organ seçicilik özellikleri, antimuskarinik ilaçların terapötik potansiyellerini ve yan etki profillerini etkileyen faktörlerdir. Daha önce ifade edildiği gibi,  $M_2$  ve  $M_3$  reseptörleri mesane kontrolünde en önemli muskarinik reseptörlerdir. Antimuskarinik ilaçlar asetilkolinin birden fazla reseptöre bağlanmasını bloke edebilirler.

#### 2.4.1. Tolterodin:

Tolterodin, hiper aktif mesane sendromunun tedavisi için geliştirilen seçici olmayan, kompetitif, saf muskarinik reseptör antagonistidir (9). Bu hastalıkta en sık tercih edilen ilaçlardan birisi tolterodindir (43). Tolterodinin kimyasal yapısı Şekil 2.14'de gösterilmiştir.



Şekil 2.14. Tolterodinin kimyasal yapısı

Detrusor kasının kasılmasından sorumlu reseptörler  $M_3$  ve  $M_2$ 'dir. Antimuskarinik ilaçlar etkilerini, dolma fazında, detrusor düz kasındaki reseptörler üzerinde etkin olarak, spontan miyosit aktivitesini azaltarak gerçekleştirirler (44). Diğer çalışmalarda ise, c afferent sinir lifleri üzerinde inhibitör etki gösterdiği ifade edilmektedir (45).

Tolterodinin farmokokinetik özellikleri belirlenmiştir. Molekül ağırlığı 475.6 daltondur. Hafif derecede lipofilik özelliği mevcuttur ve pozitif polaritesi vardır. Karaciğerde CYP2D6 ve CYP3a4 bağımlı mekanizma ile metabolize edilmektedir. Metabolitlerinden, 5-hidroksi-metil tolterodin klinik etkilerini desteklemektedir. Tolterodinin %1'den azı ve aktif metabolitinin %5-14'ü idrardan değişmeden atılmaktadır. Plazma yarı ömrü 2-8 saattir (11).

Ağız kuruluğu, kabızlık, baş ağrısı ve bulanık görme tolterodinle ilgili en sık yan etkilerdir. Bu yan etki profili ilacın sistemik antimuskarinik etkinliğinden kaynaklanmaktadır. Tolterodin kullanan hastalarda yan etki prevalansı değişik çalışmalarda değişik oranlarda bildirilmiştir; ağız kuruluğu % 8-48, kabızlık % 0-7, baş ağrısı % 1-7 ve bulanık görme % 0-5 (11).

Ağız kuruluğu inidansının tolterodin kullanan hastalarda, diğer antimuskarinik ilaç kullanan hastalara göre daha az olduğu bildirilmiştir (9). Maruyama ve ark. (46) çalışmasında antimuskarinik ajanların, insan muskarinik reseptörlerine bağlanma karakteristikleri belirlenmiştir. Bağlanma karakteristiği, bu ajanların reseptörlere bağlanma yatkınlığı olarak ifade edilmiştir. Çalışmada insan mesane ve parotid bezi homojenatları kullanılmıştır. Tolterodin ve aktif metaboliti 5-hidroksimetilin inhibitör etkileri, mesanede parotid bezine göre, 1.4 ve 1.7 oranında daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak, tolterodin ve aktif metabolitinin, mesane reseptörlerine daha spesifik bir bağlanma gösterebileceğini belirtmişlerdir.

## **2.5. PENTACAM SİSTEMİ:**

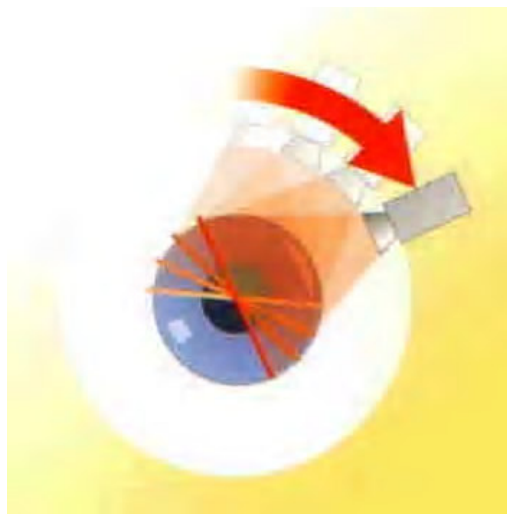
Göz ön segmentinin muayenesi, ilk dönemlerde yalnızca slit ışığı altında mikroskopik büyütme sağlanarak yapılabiliyordu. Bu muayenede, korneanın yapısı, iris dokusu incelenebiliyor, gonyoskopik muayene ile ön segment açısının derecesi hakkında bazı bilgiler elde edilebiliyor ve pupil çapı bir cetvel yardımıyla ölçülebiliyordu. Ancak elde edilen veriler, kişiye bağımlıydı ve ölçümlerin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği düşüktü. Çalışmalar sırasında, güvenilir sonuçlar elde edebilmek için objektif ve kantitatif ölçümler yapabilen yöntemlere ihtiyaç duyuldu. Bu ölçümler sadece çalışmalarda değil, klinik kullanımda da önemli ve güvenilir veriler sağlamaktaydı. Bu amaçla geliştirilen, birçok klinik uygulamada ve çalışmalarda kullanılan cihazlar pentacam, optik koherens tomografi ve Orbscan II cihazlarıdır.



Pentacam, göz ön segment analizi için geliştirilen ve yaklaşık 2006 tarihinde klinik kullanıma giren bir cihazdır. Scheimpflug kamera ile özel bir görüntüleme sistemi kullanır. Bu sistem, monokromatik slit ışık kaynağı kullanır (475 nm' de mavi LED). Scheimpflug kamera monokromik slit ışık kaynağı ile birlikte gözün optik aksı etrafında dönmekte ve 2 saniye içinde 500 ölçüm noktası içeren 25 slit imaj yakalamaktadır (12,13). Pentacam sistemi Şekil 2.15'de ve Scheimpflug kamera Şekil 2.16'da gösterilmiştir.



Şekil 2.15. Pentacam sistemi



Şekil 2.16: Scheimpflug kamera

Ölçüm sırasında, göz hareketlerinden kaynaklanan hataları önlemek için, ikinci bir kamera yardımıyla göz hareketleri takip edilerek düzeltme yapılmaktadır. Ölçüm sonucunda, kornea kalınlığı, kornea temel eğrilik değerleri, kornea yarıçapı, kornea keratometri değerleri, ön kamera hacim, derinlik ve açısı, pupil çapı, lens yapısı ve kalınlığı gibi veriler elde edilebilmektedir (12,13).

Pentacam ölçümlerinin güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği ile yapılan birçok çalışmada, pentacam sistemi yüksek güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik göstermiştir (47-50).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Kayseri Kızılay Hastanesi Göz Kliniğinde arasında multidisipliner bir yaklaşımla gerçekleştirildi. Çalışmada, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine dikkat edildi ve çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 08.10.2009 Sayı: 2009-89) Çalışmanın amacı anlatıldıktan sonra, hastalardan onamları alındı.

Çalışmaya 14 kadın 14 erkek toplam 28 hastanın 56 gözü dahil edildi. Hastaların ortamları yaşı  $56.9 \pm 11.9$  (33-75 yaş arası) idi. Çalışma grubu, idrar kaçırma, sık idrara çıkma ve idrara sıkışma şikayeti ile Kayseri Kızılay Hastanesi Üroloji Kliniğine başvurup, hiper aktif mesane tanısı alan ve tolterodin (Detrusitol SR 4mg, Pfizer) tedavisi planlanan hastalardan oluşturuldu. Hastalar, tolterodin tedavisine başlamadan önce Göz Kliniğine yönlendirildi. Tam bir göz muayenesinden geçirilen hastalara pentacam sistemi (Oculus, Inc., Wetzlar, Almanya) ile analiz yapıldı. Tedaviden 1 ay sonra hastaların göz muayenesi ve pentacam analizi tekrarlandı.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası subjektif görsel yakınmaları değerlendirildi. Hastalara İlaç kullanıldıktan 1 ay sonra, aşağıdaki sorular soruldu.

1. Fark ettiğiniz bir bulanık görmeniz var mı?
2. Günlük hayatınızda, görsel faaliyetlerde değişiklik var mı?
3. Televizyon ekranındaki görüntüler daha bulanık mı?

4. Kitap okuma veya dikiş-nakış gibi yakın işlerinizde zorlanma hissediyormusunuz?
5. Parlak güneşli günlerde gözlerinizde kamaşma hissediyormusunuz?

Göz muayenesinde; aşağıdaki işlemler yapıldı.

1. Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçümü ve refraksiyon muayenesi
2. Slit ışık biyomikroskopi ile kapak, konjonktiva, kornea, ön kamera, pupil ve lensin muayenesi içeren tam ön segment muayenesi.
3. 90 Diopter lens ile optik disk, maküla ve retina sahalarını içeren fundus muayenesi
4. Pentacam sistemi ile ön segment analizi
5. Aplanasyon tonometre ile göz içi basınç ölçümü. (Bu yöntemde hastaların gözüne, işlem öncesi topikal anestezi damlatıldı.)
6. Goldmann lensi ile schwalbe hattı, pigmentsiz ve pigmentli tarbekulum, sklera mahmuzu ve ön silyer cisimden oluşan ön kamera açığı muayenesi

Bu muayeneler ve hasta hikayelerinin değerlendirilmesi sonucunda, diyabet gibi sistemik hastalığı bulunmayanlar, herhangi bir göz hastalığı olmayanlar, daha önce göz cerrahisi, göz travması geçirmemiş olanlar, topikal göz damlası kullanmayanlar ve çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar çalışma kapsamına alındı. Tolterodin tedavisi öncesi yapılan bütün bu muayeneler, bir aylık standart tedavi sonrası kontrole gelen hastalarda tekrarlandı.

Pentacam ölçümü aynı oda şartlarında, aynı kişi (Dr. Altan Göktaş) tarafından yapıldı. Hastaların çene ve alın bölgeleri, cihazın çene ve alın yerleştirilen bölgelerine karşılık gelecek şekilde yerleştirildi ve mavi slit ışığı içindeki siyah noktaya, hareketsiz bakmaları sağlandı. Eğer ölçüm sırasında göz hareketi, göz kapağı kapanması, merkezi ölçümün alınamaması, bazı gölgelerde kayıp olması gibi, güvenilir sonuç almayı engelleyen durumlar ortaya çıktığında, cihaz tarafından bu durum kalite özelliği (Quality specification) ile belirlendi. Kalite özelliği bölgesinde, OK sonucunu alınmadığı durumlar, kaliteli ölçüm yapılmadığını gösterdiği için, ölçümler tekrar

edildi. Kullanıcıya bağlı hataları engellemek için, cihaz otomatik ölçüm modunda kullanıldı.

Pentacam ölçümleri ile hastaların pupil çapı, ön kamera derinliği, ön kamera hacmi, ön kamera açısı ve lens kalınlığı tespit edildi.

1. **Pupil Çapı Ölçümü:** Tarama sırasında belirlenen değişik pupil çaplarının ortalama değeri, pupil çapı olarak belirlendi. Kornea verteks mesafesine göre belirlenen x ve y koordinatları pupil merkezinin vertikal ve horizontal pozisyonu göstermekteydi. Pupil çapı ölçümü, dilate edilmemiş doğal pupil şartlarında yapıldı. Pupil çapı dinamiktir, ışık, akomodasyon gibi faktörlerden etkilenir ve karmaşık nöral faktörler ve cevaplardan etkilenir (51). Bu nedenle, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümleri aynı oda aydınlatmasında yapıldı. Pupil çapı değeri mm biriminden verildi.

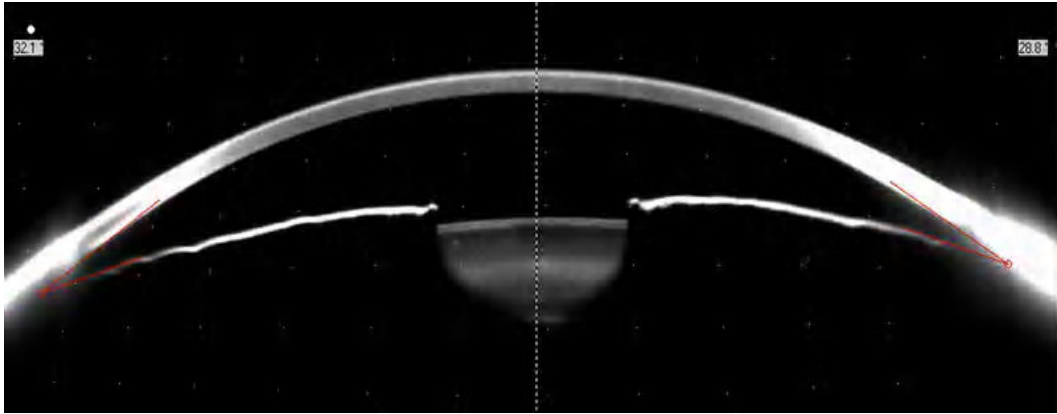
2. **Ön kamera hacmi:** Ön kamera sınırları, kornea arka yüzeyinden başlar ve posteriorda iris ve lense kadar uzanır. Bu bölgenin hacmi belirlendi ve  $\text{mm}^3$  biriminden değeri elde edildi.

3. **Ön kamera derinliği:** Ön kamera derinliği, mm biriminden verildi. Ölçülen bölge kornea endotel sınırından başlar ve lens ön kapsülüne kadar uzanır. Cihaz aynı zamanda, kornea epitelinden, lens ön yüzeyine kadar ölçüm yapabilmektedir. Çalışmada, endotel ile lens yüzeyi arasındaki mesafe değerlendirildi.

4. **Ön kamera açısı:** Ön kamera açısı, horizontal bölgeden alınan ölçümün en küçük iki değeri alındı. Açık bölgesini, schwalbe hattı, pigmentli pigmentli trabakulum, sklera mahmuzu, silyer cisim ön yüzü ve iris planı oluşturmaktadır. Superior ve inferior bölgelerden de ölçüm almak mümkündür. Açık birimi derece olarak verildi.

5. **Lens kalınlığı:** Lens kalınlığı ölçümü, lens ön kapsülü ve arka kapsülü arasındaki mesafe olarak belirlenmiştir. Lens kalınlık birimi  $\mu\text{m}$  olarak verilmiştir.

Bir hastaya ait pentacam görüntüsü Şekil 3.1'de ve ön segment fizyolojik parametreleri gösteren analiz sonucu örneği Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.1.** Bir hastaya ait pentacam görüntüsü

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası göz muayene bulguları ve pentacam analiz sonuçları istatistiksel karşılaştırıldı. Ayrıca, hastalar cinsiyete göre ve 60 yaş altı ve üstü olmak üzere gruplara ayrıldı. Kadın ve erkek gruplar arasında ve 60 yaş altı ve üstü gruplar arasında pentacam analiz sonuçları istatistiksel karşılaştırıldı. Elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. İstatistik analizi için, eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. P değeri 0,05 ve altında olduğu durumlarda, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Cornea Front			
	Rm:	7.00 mm	Rm: 48.2 D
	Rh:	7.35 mm	Rh: 45.9 D
	Rv:	6.65 mm	Rv: 50.8 D
VD:	99 %	Axis: 26.6 °	Astig: -4.9 D
Ecc:	0.33	Rper: 7.37 mm	Rmin: 6.12 mm
Cornea Back			
	Rm:	5.53 mm	Rm: -6.0 D
	Rh:	5.89 mm	Rh: -5.7 D
	Rv:	5.17 mm	Rv: -6.5 D
VD:	100 %	Axis: 28.9 °	Astig: +0.8 D
Ecc:	0.94	Rper: 6.24 mm	Rmin: 4.60 mm
Pupil Center:		Pachy: + 453 μm	x[mm] y[mm]
			-0.09 +0.10
Pachy Apex :		• 452 μm	0.00 0.00
Thinnest Locat.:		◊ 440 μm	-0.51 -0.58
Cornea Volume:		56.7 mm <sup>3</sup>	KPD: +1.0 D
Chamber Volume:		111 mm <sup>3</sup>	Angle: 26.7 °
A. C. Depth (Endo.):		2.52 mm	Pupil Dia: 2.19 mm
Enter IOP		IOP(corr):	Lens Th.:

Şekil 3.2. Bir hastaya ait ön segment fizyoanatomik parametreleri gösteren analiz sonucu örneği

## 4. BULGULAR:

### 4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE GÖZ MUAYENE BULGULARI

Çalışmaya 14 kadın 14 erkek toplam 28 hastanın 56 gözü dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $56.9 \pm 11.9$  ( 33-75 yaş arası) idi. Kadınları ortalama yaşı  $56.4 \pm 9.8$  ve erkek hastaların ortalama yaşı  $57.5 \pm 14.1$  idi. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>
<b>Hasta Sayısı</b>	14	14
<b>Göz Sayısı</b>	28	28
<b>Yaş± SS</b>	$56.4 \pm 9.8$	$57.5 \pm 14.1$

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası subjektif görsel yakınmaları değerlendirildi. Hiçbir hasta, görmesinde bulanıklık tarif etmedi. Hastaların tümü, daha önce yaptığı televizyon izleme, kitap okuma, dikiş-nakış gibi yakın görsel faaliyetlerinde değişiklik olmadığını ifade etti.

Tedavi öncesi hastaların göz muayene bulguları değerlendirildi. Görme keskinliği, her iki gözde 10/10 olarak tespit edildi. Ön segment muayenesinde, tüm hastalarda

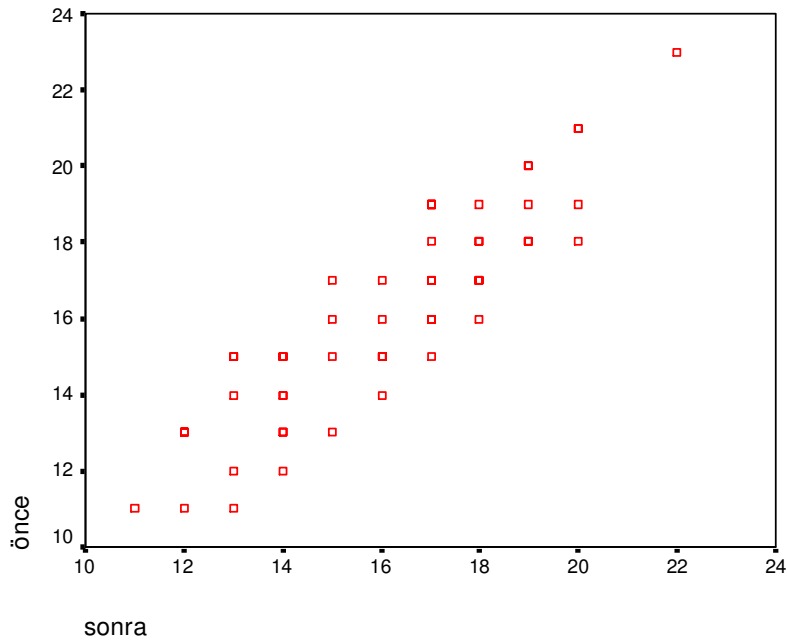


konjonktiva doğal, kornea saydam, ön kamera normal derinlikte, pupilla ortada düzgün ve ışık reaksiyonu mevcut, lens saydam olarak tespit edildi. Tedavi sonrası göz muayene bulgularında bir değişiklik gözlenmedi.

Fundus muayenesinde, tüm hastalarda optik disk, maküla ve görülebilen retina sahaları doğaldı. Hastaların tedaviden 1 ay sonraki fundus muayenelerinde tedavi öncesine göre önemli bir fark izlenmedi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası goldmann applanasyon yöntemiyle göz içi basıncı ölçüldü. Ortalama göz içi basıncı, tedavi öncesi  $16.09 \pm 2.72$  mmHg ve tedavi sonrası  $16.15 \pm 2.56$  mmHg olarak tespit edildi. Bütün hastaların ortalama göz içi basıncı değerleri Tablo 4.2’de ve göz içi basıncı değerlerinin dağılımı Şekil 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Bütün hastalarda ortalama göz içi basıncı değerleri

	Önce	Sonra	<i>p</i>
<b>Göz Sayısı</b>	56	56	
<b>Ortalama göz içi basıncı± SS (mmHg)</b>	16.09±2.72	16.15±2.56	0.748

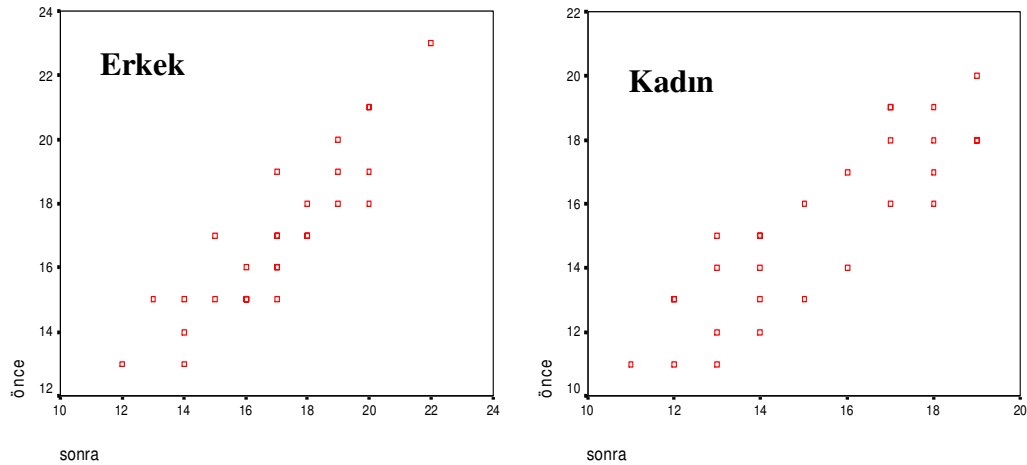


**Şekil 4.1.** Bütün hastalarda göz içi basıncı değerlerinin dağılımı

Kadın ve erkek hastalar tedavi öncesi ve sonrası göziçi basıncındaki değişim cinsiyete göre değerlendirildi. Erkek hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası ortalama göziçi basıncı sırasıyla,  $16.93 \pm 2.46$  ve  $17.0 \pm 2.41$  mmHg olarak ölçüldü. Kadın hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası ortalama göziçi basıncı sırasıyla,  $15.25 \pm 2.74$  ve  $15.29 \pm 2.46$  mmHg olarak ölçüldü (Tablo 4.3). Erkek ve kadın hastaların tedavi öncesi ve sonrası göziçi basıncı değerlerinin dağılımı Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Erkek ve kadın hastalarda ortalama göziçi basıncı değerleri

	ERKEK		<i>p</i>	KADIN		<i>p</i>
	Önce	Sonra		Önce	Sonra	
<b>Göz Sayısı</b>	28	28		28	28	
<b>Ortalama göziçi basıncı <math>\pm</math>SS(mmHg)</b>	$16.93 \pm 2.46$	$17.00 \pm 2.41$	0.745	$15.25 \pm 2.74$	$15.29 \pm 2.46$	0.889



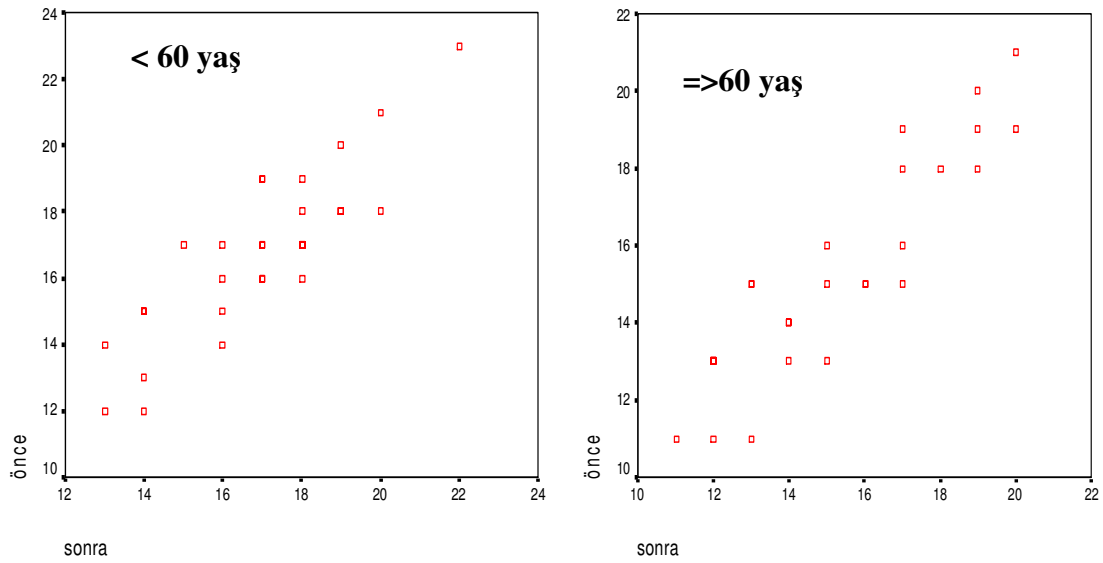
**Şekil 4.2** Erkek ve kadın hastalarda göziçi basıncı değerlerinin dağılımı

60 yaş altı grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama göziçi basıncı sırasıyla,  $16.7 \pm 2.5$  ve  $16.8 \pm 2.2$  mm Hg olarak ölçüldü. 60 yaş ve üstü grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama göziçi basıncı sırasıyla,  $15.1 \pm 2.4$  ve  $15.3 \pm 2.6$  mm Hg olarak

ölçüldü (Tablo 4.4). 60 yaş altı ve üstü gruplarda göz içi basıncı değerlerinin dağılımı Şekil 4.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** 60 yaş altı ve üstü grupta ortalama göz içi basıncı değerleri

	< 60 yaş		<i>p</i>	=>60 yaş		<i>p</i>
	Önce	Sonra		Önce	Sonra	
<b>Göz Sayısı</b>	30	30		26	26	
<b>Göz içi basıncı± SS (mmHg)</b>	16.7±2 .5	16.8±2.2	0.669	15.1±2.4	15.3±2.6	0.771



**Şekil 4.3.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda göz içi basıncı değerlerinin dağılımı

#### 4.2. Pentacam Analiz Bulguları:

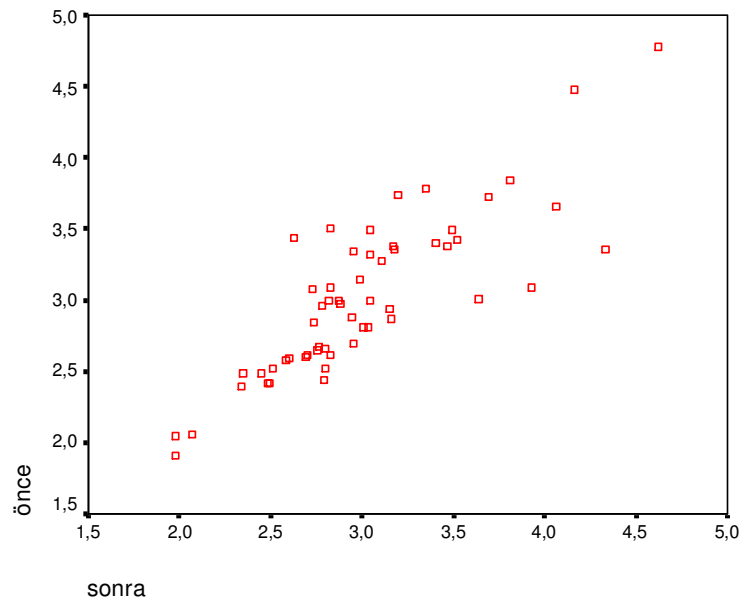
Pentacam analizi sonucunda elde edilen pupil çapı, ön kamera derinliği, ön kamera hacmi, ön kamera açısı ve lens kalınlığı verilerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri bütün gözlerde, kadın hastalar, erkek hastalar ve 60 yaş altı ve 60 yaş ve üstü gruplarda karşılaştırıldı.

#### 4.2.1. Pupil Çapı

Bütün hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama pupil çapı sırasıyla  $3.01\pm 0.56$  ve  $3.00\pm 0.55$  mm olarak ölçüldü (Tablo 4.5). Bütün hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası pupil çapı değerlerinin dağılımı Şekil 4.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Bütün hastalarda ortalama pupil çapı değerleri

	<b>Önce</b>	<b>Sonra</b>	<b>p</b>
<b>Göz Sayısı</b>	56	56	
<b>Pupil Çapı+SS (mm)</b>	$3.02\pm 0.56$	$3.01\pm 0.55$	0.832

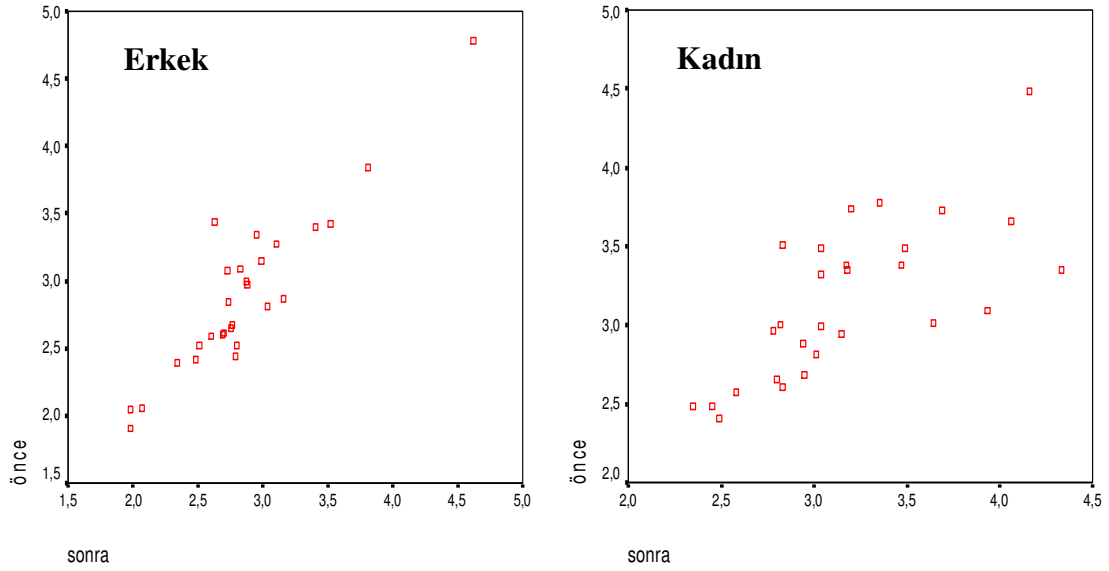


**Şekil 4.4.** Bütün hastalarda pupil çapı değerlerinin dağılımı

Erkek hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama pupil çapı sırasıyla  $2.89\pm 0.59$  ve  $2.85\pm 0.54$  mm olarak ölçüldü. Kadın hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama pupil çapı sırasıyla  $3.15\pm 0.49$  ve  $3.17\pm 0.52$  mm olarak ölçüldü (Tablo 4.6). Erkek ve kadın hastalarda pupil çapı değerlerinin dağılımı Şekil 4.5’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Erkek ve kadın hastalarda ortalama pupil çapı değerleri

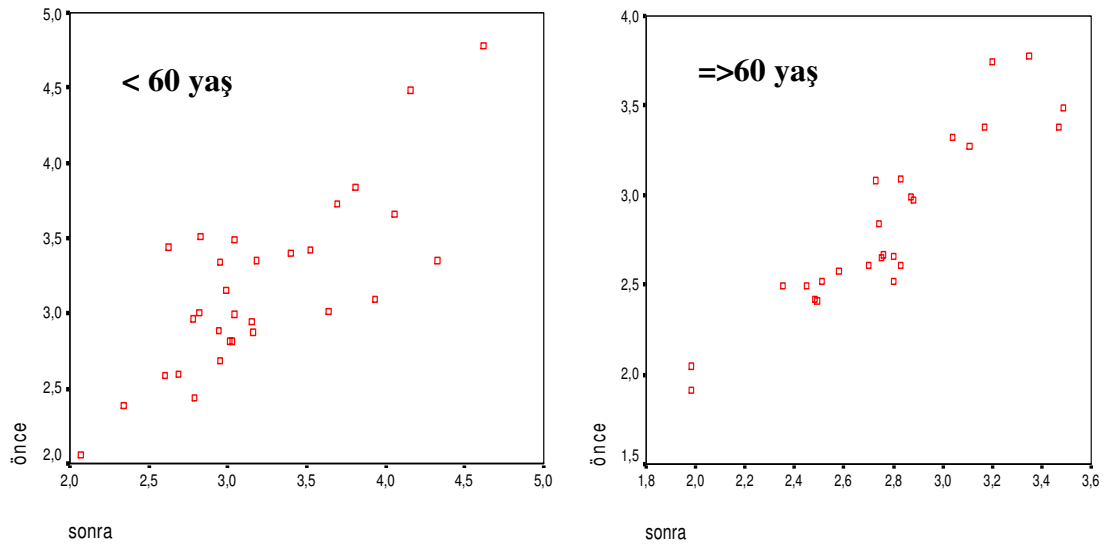
	ERKEK			KADIN		
	Önce	Sonra	<i>p</i>	Önce	Sonra	<i>p</i>
<b>Göz Sayısı</b>	28	28		28	28	
<b>Pupil Çapı+SS (mm)</b>	2.89±0.59	2.85±0.54	0.425	3.15±0.49	3.17±0.52	0.807

**Şekil 4.5.** Erkek ve kadın hastalarda pupil çapı değerlerinin dağılımı

60 yaş altı grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama pupil çapı sırasıyla  $3.17\pm 0.58$  ve  $3.21\pm 0.59$  mm olarak ölçüldü. 60 yaş ve üstü grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama pupil çapı sırasıyla  $2.84\pm 0.48$  ve  $2.78\pm 0.39$  mm olarak ölçüldü (Tablo 4.7). 60 yaş altı ve üstü gruplarda pupil çapı değerlerinin dağılımı Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama pupil çapı değerleri

	< 60 yaş		<i>p</i>	=>60 yaş		<i>p</i>
	Önce	Sonra		Önce	Sonra	
<b>Göz Sayısı</b>	30	30		26	26	
<b>Pupil Çapı+SS (mm)</b>	3.17±0.5	3.21±0.59	0.615	2.84±0.48	2.78±0.39	0.129

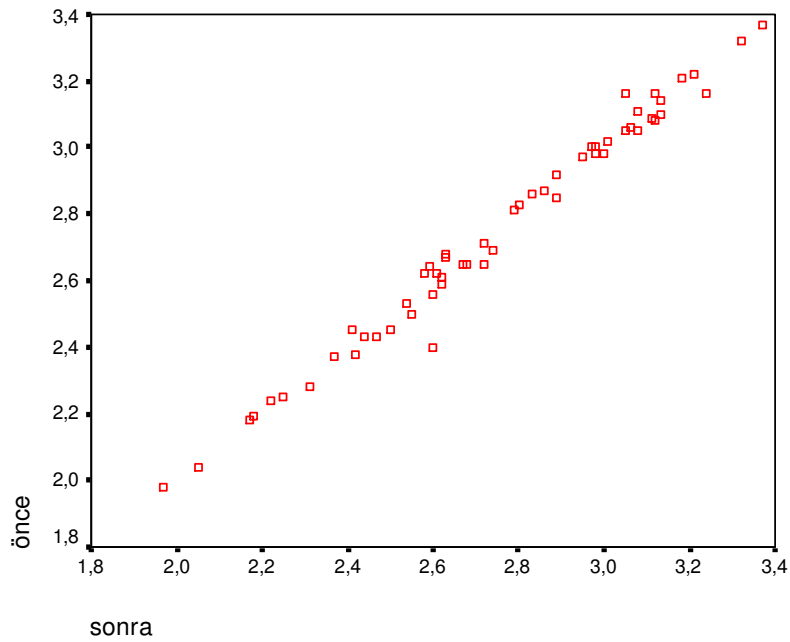
**Şekil 4.6.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda pupil çapı değerlerinin dağılımı

#### 4.2.2. Ön Kamera Derinliği

Bütün hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ön kamera derinliği  $2.74\pm 0.35$  ve  $2.75\pm 0.33$  mm olarak ölçüldü (Tablo 4.8). Bütün hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ön kamera derinliği değerlerinin dağılımı Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Bütün hastalarda ortalama ön kamera derinliği değerleri

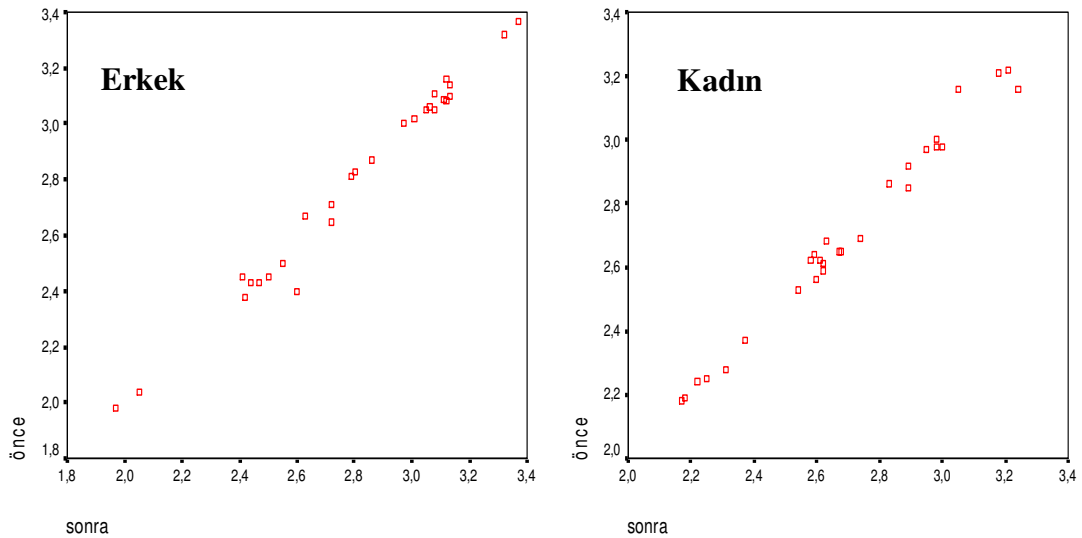
	<b>Önce</b>	<b>Sonra</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Göz Sayısı</b>	56	56	
<b>Ön Kamera Derinliği+SS (mm)</b>	2.74±0.35	2.75±0.34	0.444

**Şekil 4.7.** Bütün hastalarda ön kamera derinliği değerlerinin dağılımı

Erkek hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası pupil çapı sırasıyla  $2.79\pm 0.37$  ve  $2.80\pm 0.36$  mm olarak ölçüldü. Kadın hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ön kamera derinliği sırasıyla  $2.70\pm 0.32$  ve  $2.69\pm 0.31$  mm olarak ölçüldü (Tablo 4.9). Erkek ve kadın hastalarda ön kamera derinliği değerlerinin dağılımı Şekil 4.8’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.9.** Erkek ve kadın hastalarda ortalama ön kamera derinliği değerleri

	ERKEK		<i>p</i>	KADIN		<i>p</i>
	Önce	Sonra		Önce	Sonra	
<b>Göz Sayısı</b>	28	28		28	28	
<b>Ön Kamera Derinliği+SS (mm)</b>	2.79±0.37	2.80±0.36	0.203	2.70±0.32	2.69±0.31	0.692

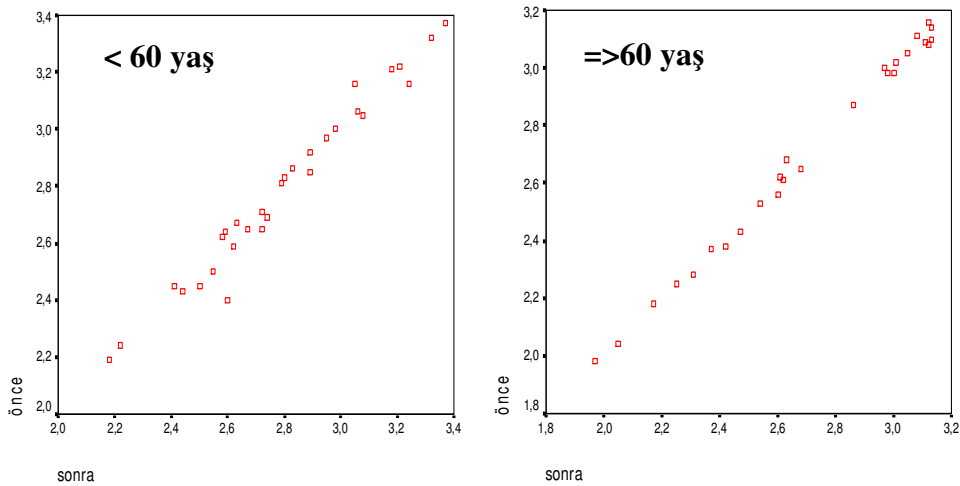
**Şekil 4.8.** Erkek ve kadın hastalarda ön kamera derinliği değerlerinin dağılımı

60 yaş altı grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ön kamera derinliği sırasıyla  $2.78\pm 0.32$  ve  $2.79\pm 0.30$  mm olarak ölçüldü. 60 yaş ve üstü grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ön kamera derinliği sırasıyla  $2.69\pm 0.37$  ve  $2.70\pm 0.38$  mm olarak ölçüldü (Tablo 4.10). 60 yaş altı ve üstü gruplarda ön kamera derinliği değerlerinin dağılımı Şekil 4.9'da gösterilmiştir.



**Tablo 4.10.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama ön kamera derinliği değerleri

	< 60 yaş		<i>p</i>	=>60 yaş		<i>p</i>
	öncesi	sonrası		Önce	Sonra	
<b>Göz Sayısı</b>	30	30		26	26	
<b>Ön Kamera Derinliği+SS (mm)</b>	2.78±0.32	2.79±0.30	0.644	2.69±0.37	2.70±0.38	0.405

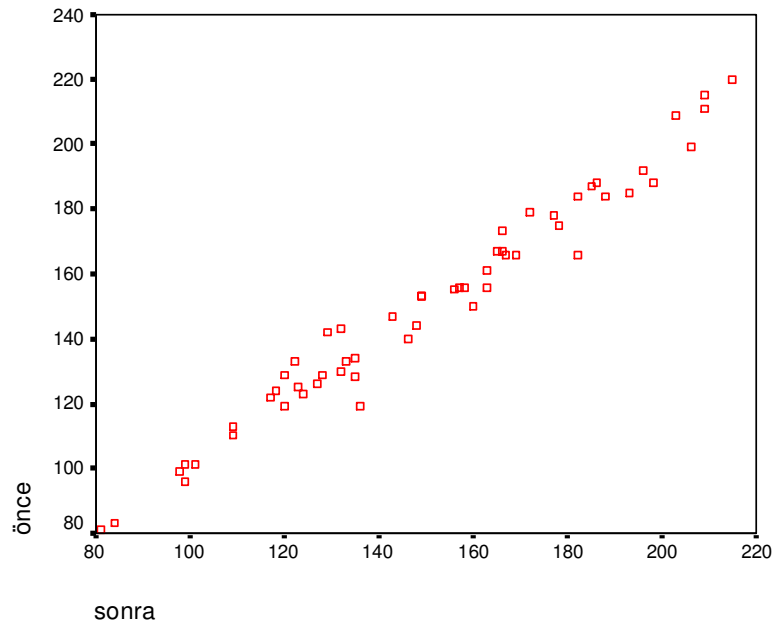
**Şekil 4.9.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda ön kamera derinliği değerlerinin dağılımı

#### 4.2.3. Ön Kamera Hacmi:

Bütün hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ön kamera hacmi  $150.2\pm 33.9$  ve  $150.3\pm 34.5$  mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü (Tablo 4.11). Bütün hastalarda ön kamera hacmi değerlerinin dağılımı Şekil 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.11.** Bütün hastalarda ortalama ön kamera hacmi değerleri

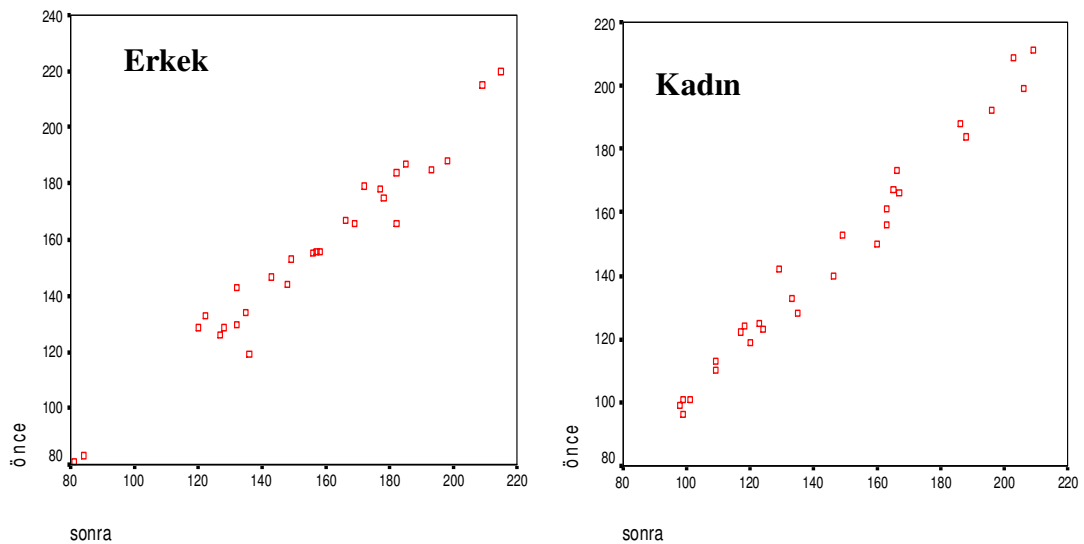
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	<i>p</i>
<b>Göz Sayısı</b>	56	56	
<b>Ön Kamera Hacmi+SS (mm<sup>3</sup>)</b>	150.2±33.9	150.3±34.5	0.964

**Şekil 4.10.** Bütün hastalarda ön kamera hacmi değerlerinin dağılımı

Erkek hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ön kamera hacmi  $154.6 \pm 33.1$  ve  $154.8 \pm 33.4$  mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü. Kadın hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ön kamera hacmi  $145.9 \pm 34.8$  ve  $145.7 \pm 35.5$  mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü (Tablo 4.12). Erkek ve kadın hastalarda ön kamera hacmi değerlerinin dağılımı Şekil 4.11’de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** Erkek ve kadın hastalarda ortalama ön kamera hacmi değerleri

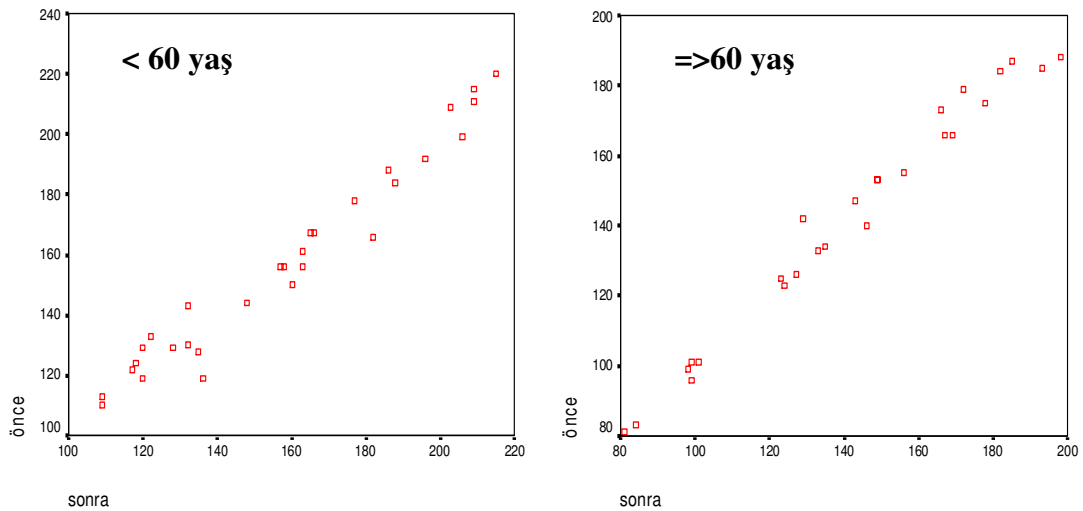
	ERKEK			KADIN		
	Önce	Sonra	<i>p</i>	Önce	Sonra	<i>p</i>
<b>Göz Sayısı</b>	28	28		28	28	
<b>Ön Kamera Hacmi+SS (mm<sup>3</sup>)</b>	154.6±33.1	154.8±33.4	0.868	145.9±34.8	145.7±35.5	0.883

**Şekil 4.11.** Erkek ve kadın hastalarda ön kamera hacmi değerlerinin dağılımı

60 yaş altı grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ön kamera hacmi  $157.3 \pm 33.1$  ve  $157.6 \pm 33.5$  mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü. 60 yaş ve üstü grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ön kamera hacmi  $142.1 \pm 33.7$  ve  $141.8 \pm 34.2$  mm<sup>3</sup> olarak ölçüldü (Tablo 4.13). 60 yaş altı ve üstü gruplarda ön kamera hacmi değerlerinin dağılımı Şekil 4.12’de verilmiştir.

**Tablo 4.13.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama ön kamera hacmi değerleri

	< 60 yaş		<i>p</i>	=>60 yaş		<i>p</i>
	Önce	Sonra		Önce	Sonra	
<b>Göz Sayısı</b>	30	30		26	26	
<b>Ön Kamera Hacmi+SS (mm<sup>3</sup>)</b>	157.3±33.1	157.6±33.5	0.772	142.1±33.7	141.8±34.2	0.713

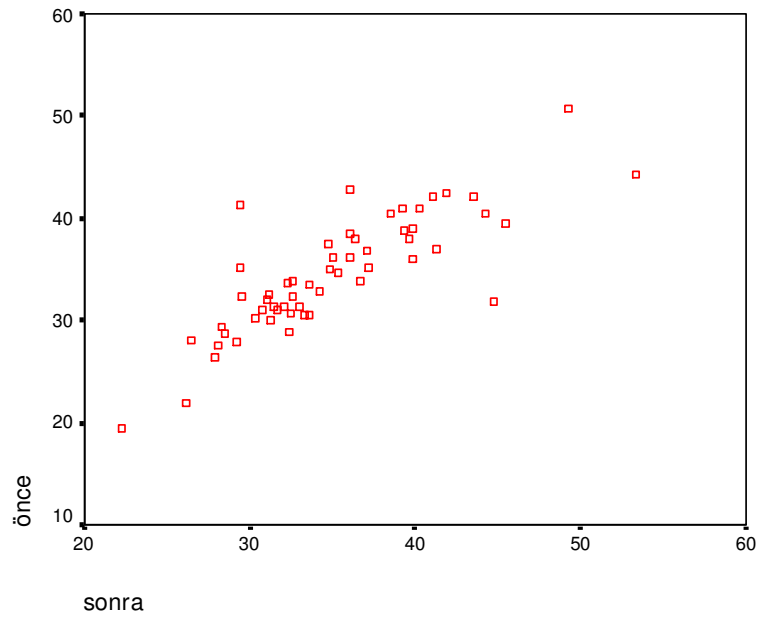
**Şekil 4.12.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda ön kamera hacmi değerlerinin dağılımı

#### 4.2.4. Ön Kamera Açısı:

Bütün hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ön kamera açısı  $34.56 \pm 5.7$  ve  $35.03 \pm 5.9$  ° olarak ölçüldü (Tablo 4.14). Bütün hastalarda tedavi öncesi ve sonrası ön kamera açısı değerlerinin dağılımı Şekil 4.13'de verilmiştir.

**Tablo 4.14.** Bütün hastalarda ortalama ön kamera açısı değerleri

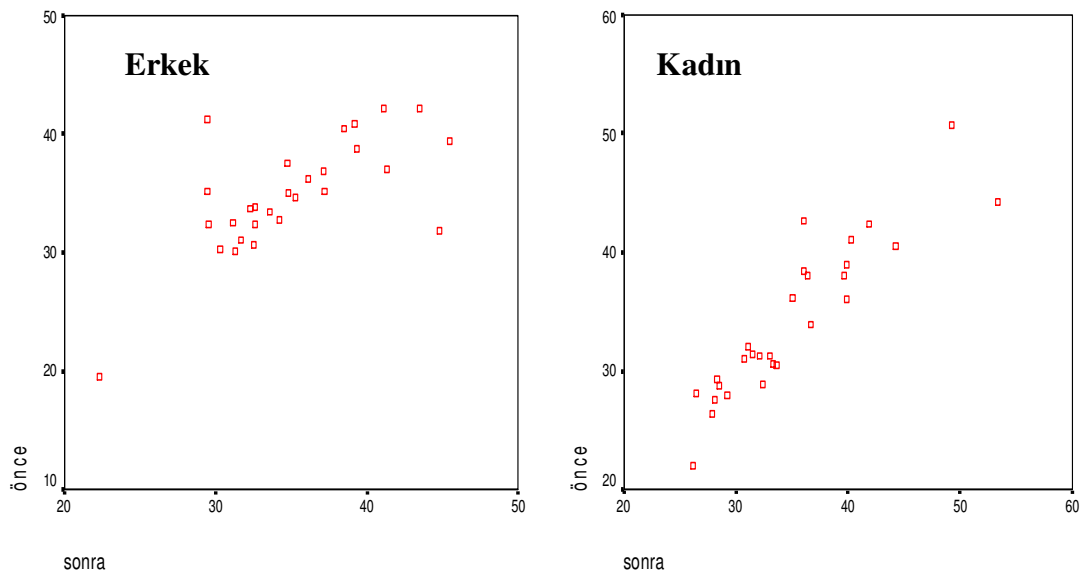
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	<i>p</i>
<b>Göz Sayısı</b>	56	56	
<b>Ön Kamera Açısı+SS (°)</b>	34.56±5.7	35.03±5.9	0.316

**Şekil 4.13.** Bütün hastalarda ön kamera açısı değerlerinin dağılımı

Erkek hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ön kamera açısı  $34.91 \pm 4.8$  ve  $35.04 \pm 5.3$  ° olarak ölçüldü. Kadın hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ön kamera açısı  $34.21 \pm 6.5$  ve  $35.02 \pm 6.7$  ° olarak ölçüldü (Tablo 4.15). Erkek ve kadın hastalarda ön kamera açısı değerlerinin dağılımı Şekil 4.14'de verilmiştir.

**Tablo 4.15.** Erkek ve kadın hastalarda ortalama ön kamera açısı değerleri

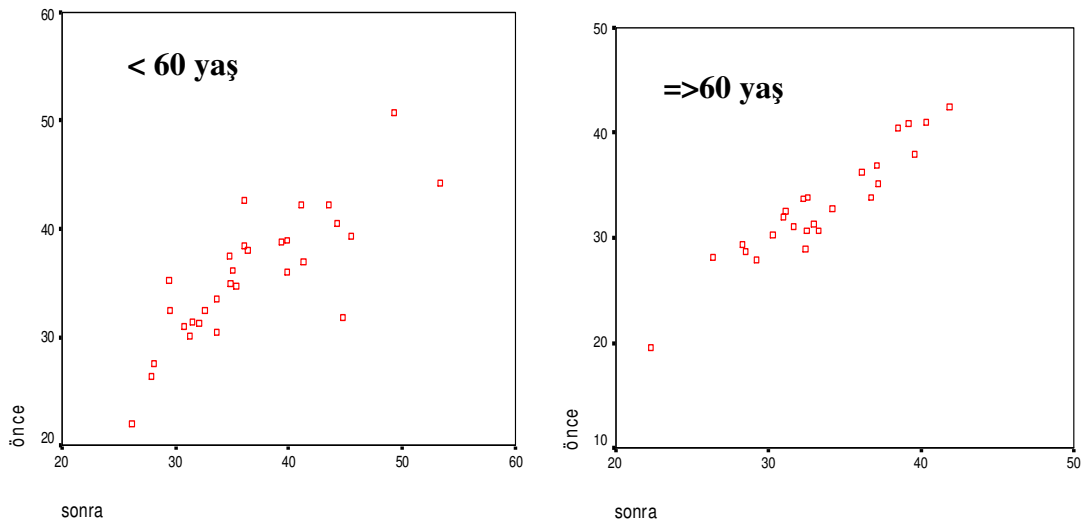
	ERKEK		<i>p</i>	KADIN		<i>p</i>
	Önce	Sonra		Önce	Sonra	
<b>Göz Sayısı</b>	28	28		28	28	
<b>Ön Kamera Açısı+SS (°)</b>	34.91±4.8	35.04±5.3	0.862	34.21±6.5	35.02±6.7	0.143

**Şekil 4.14.** Erkek ve kadın hastalarda ön kamera açısı değerlerinin dağılımı

60 yaş altı grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ön kamera açısı  $35.60 \pm 5.9$  ve  $36.56 \pm 6.6$  ° olarak ölçüldü. 60 yaş ve üstü grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ön kamera açısı  $33.36 \pm 5.3$  ve  $33.27 \pm 4.7$  ° olarak ölçüldü (Tablo 4.16). 60 yaş altı ve üstü gruplarda ön kamera açısı değerlerinin dağılımı Şekil 4.15’de verilmiştir.

**Tablo 4.16.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama ön kamera açısı değerleri

	< 60 yaş		<i>p</i>	=>60 yaş		<i>p</i>
	Önce	Sonra		Önce	Sonra	
<b>Göz Sayısı</b>	30	30		26	26	
<b>Ön Kamera Açısı+SS (°)</b>	34.21±6.5	35.02±6.7	0.193	33.36±5.3	33.27±4.7	0.883

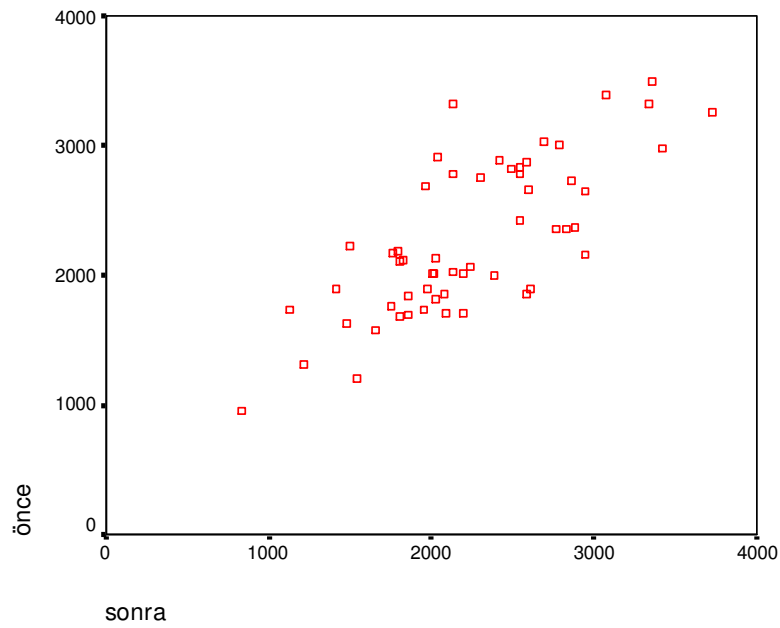
**Şekil 4.15.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda ön kamera açısı değerlerinin dağılımı

#### 4.2.5. Lens Kalınlığı

Bütün hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama lens kalınlığı 2279.8±592.3 ve 2243.4±596.1  $\mu$  olarak ölçüldü (Tablo 4.17). Bütün hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lens kalınlığı değerlerinin dağılımı Şekil 4.16'de verilmiştir.

**Tablo 4.17.** Bütün hastalarda ortalama lens kalınlığı değerleri

	<b>Tedavi öncesi</b>	<b>Tedavi sonrası</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Göz Sayısı</b>	56	56	
<b>Lens Kalınlığı+SS (<math>\mu</math>)</b>	2279.8±592.3	2243.4±596.1	0.517

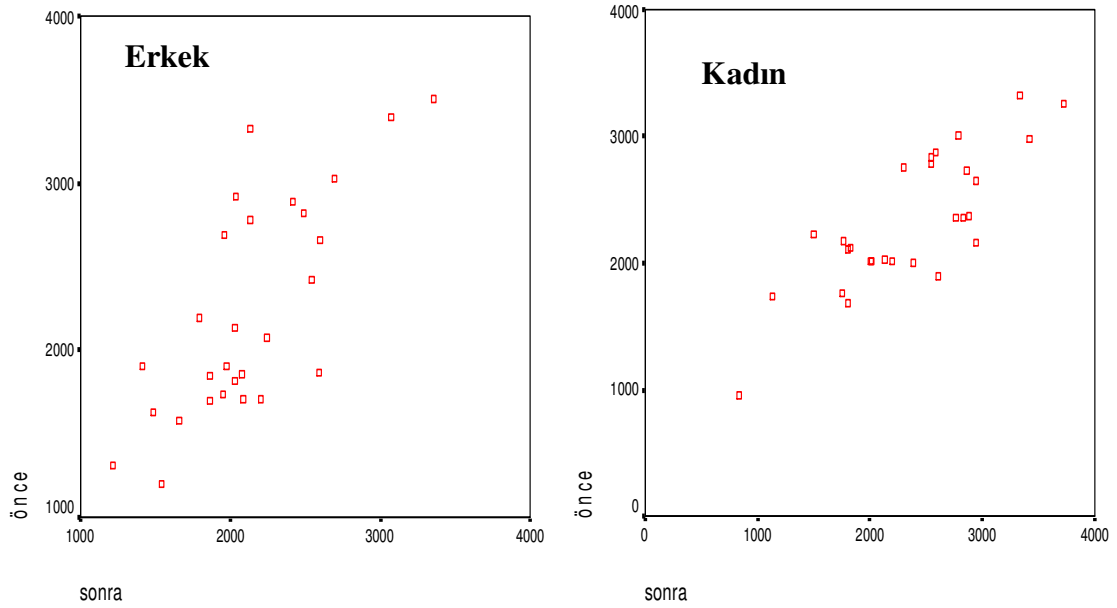
**Şekil 4.16.** Bütün hastalarda lens kalınlığı değerlerinin dağılımı

Erkek hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama lens kalınlığı  $2233.8 \pm 649.9$  ve  $2121.8 \pm 482.2$   $\mu$  olarak ölçüldü. Kadın hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama lens kalınlığı  $2325.9 \pm 536.6$  ve  $2365.1 \pm 678.8$   $\mu$  olarak ölçüldü (Tablo 4.18). Erkek ve kadın hastalarda lens kalınlığı değerlerinin dağılımı Şekil 4.17’de verilmiştir.



**Tablo 4.18.** Erkek ve kadın hastalarda ortalama lens kalınlığı değerleri

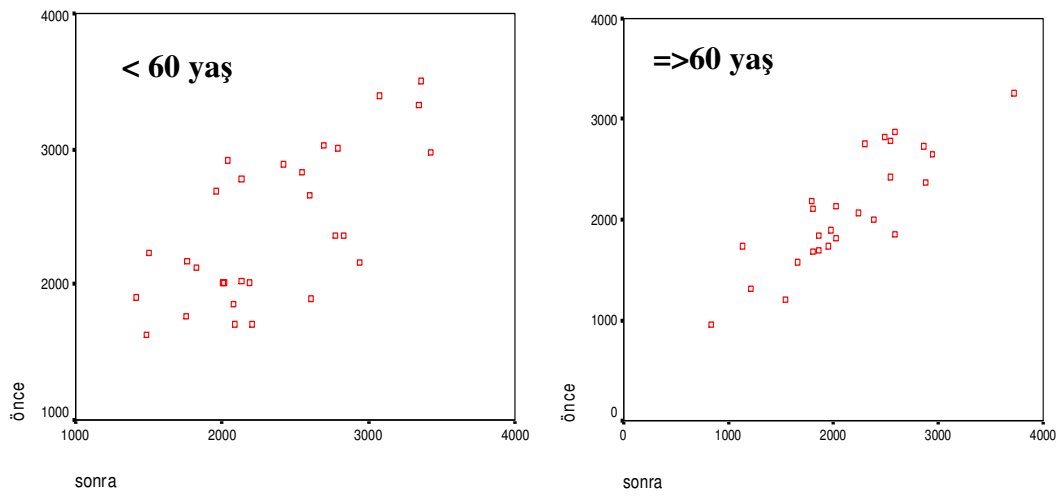
	ERKEK			KADIN		
	Önce	Sonra	<i>p</i>	Önce	Sonra	<i>p</i>
<b>Göz Sayısı</b>	28	28		28	28	
<b>Lens Kalınlığı+SS (<math>\mu</math>)</b>	2233.8 $\pm$ 649	2121.8.4 $\pm$ 482	0.183	2325.9 $\pm$ 536	2365.1 $\pm$ 678	0.603

**Şekil 4.17.** Erkek ve kadın hastalarda lens kalınlığı değerlerinin dağılımı

60 yaş altı grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama lens kalınlığı 2440.5 $\pm$ 573.1 ve 2335.6 $\pm$ 558.8  $\mu$  olarak ölçüldü. 60 yaş ve üstü grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama lens kalınlığı 2094.4 $\pm$ 569.3 ve 2137.1 $\pm$ 530.6  $\mu$  olarak ölçüldü (Tablo 4.19). 60 yaş altı ve üstü gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası lens kalınlığının dağılımı Şekil 4.18'de verilmiştir.

**Tablo 4.19.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda ortalama lens kalınlığı değerleri

	< 60 yaş			=>60 yaş		
	Önce	Sonra	<i>p</i>	Önce	Sonra	<i>p</i>
<b>Göz Sayısı</b>	28	28		28	28	
<b>Lens Kalınlığı+SS (μ)</b>	2440.5±573	2335.6±558	0.240	2094.4±569	2137.1±530	0.240

**Şekil 4.18.** 60 yaş altı ve üstü gruplarda lens kalınlığı değerlerinin dağılımı

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ:

Bu çalışmada, hiper aktif mesane sendromunda en sık kullanılan ilaçlardan biri olan tolterodinin (43), göz ön segmentinin fizyonomatik parametreleri üzerine etkisi, bu parametreleri objektif olarak ölçebilen pentacam cihazıyla değerlendirildi.

Tolterodin, sistemik olarak kullanıldığı ve selektif olmayan bir antimuskarinik etkinliğe sahip olduğu için, mesane yanında, diğer organ ve dokulardaki muskarinik reseptörleri de etkilemesi beklenir. Nitekim, Tolterodinin, mesane dışı etkileri veya diğer bir ifade ile yan etkileri yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bu yan etki profili hastaların ilacı bırakmasına yol açabilmektedir. Bu etkiler parotis bezinde, gastrointestinal sistemde ve göz ön segmentinde M<sub>3</sub> reseptörünün inhibe edilmesi ile ortaya çıkmaktadır. En sık tespit edilen yan etki ağız kuruluğudur. Tolterodin kullanan hastalarda ağız kuruluğu insidansı farklı çalışmalarda % 8-18 arasında değişmektedir. İkinci sıklıkta görülen yan etki kabızlıktır ve insidansı %2-6 oranında rapor edilmiştir. Baş ağrısı da sık tespit edilen bir yan etkidir ve insidansı %1-7 arasında belirlenmiştir (11).

Bulanık görme, hastaların ilacı bırakmasına neden olan yan etkilerin başında gelmektedir. Bulanık görme insidansı farklı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmiştir. Jonas ve ark (50) çalışmasında bulanık görme insidansı %5 olarak verilmiştir. Abrams ve ark (53) bu oranı %2, Zinner ve ark (54) %1 olarak vermişlerdir. Fakat, Rackley ve ark (55) çalışmasında bulanık görme ile ilgili yan etki olmadığını bildirmişlerdir. Görüldüğü gibi bulanık görme insidansı ile ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde

edilmiştir. Bu nedenden dolayı, tolterodine bağlı bulanık görme insidansının ve fizyopatolojisinin bilinmesine ihtiyaç vardır.

Tolterodin, hiper aktif mesane sendromunda kullanılan diğer antimuskarinik ilaçlarla yan etki profili yönünden karşılaştırılmıştır. Chapple ve ark (56) çalışmasında, solifenacin kullanan hastalarda, antimuskarinik yan etkilerin tolterodin kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Oksibutinin ile tolterodinin yan etki profili karşılaştırıldığında, oksibutinin kullanan hastalarda, ağız kuruluğu hastaların %32.2'sinde, tolterodin kullananların %19.2'sinde tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (57).

Tolterodin, selektif olmayan bir antimuskarinik ilaçtır ve  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$  ve  $M_5$  antimuskarinik reseptörlerine bağlanma afinitesi, sırasıyla 3.0, 3.8, 3.4, 5.0 ve 3.4 olarak tespit edilmiştir (11). Bu oran solifenacin için  $M_1$  25,  $M_2$  125,  $M_3$  10 ve oksibutinin için  $M_1$  1.0,  $M_2$  6.7,  $M_3$  0.67,  $M_4$  2 ve  $M_5$  11 olarak verilmiştir.

Bu ilaç grubunda, ilacın farklı yan etki profili ile ilgili diğer bir mekanizmanın ise organ seçicilik özelliği olduğu ifade edilmektedir. Hayvan çalışmasında, solifenacin ve tolterodinin mesane seçiciliği ve tükürük bezi seçiciliği in-vivo ve in-vitro olarak değerlendirilmiştir. Bu ilaçlar, mesane ve tükürük bezinde karbakolün indüklediği hücre içi kalsiyum artışını inhibe etmektedirler. Mesanedeki inhibitör etkileri, tükürük bezine göre, Solifenacin için 6.4 kat ve tolterodin için 1.7-2.2 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca, solifenacinin mesanede 3.7-6.5 ve 2.2-2.4 kat daha fazla fonksiyonel seçicilik gösterdiği tespit edilmiştir (58).

Nelson ve ark (59) domuzlarda yaptıkları çalışmada da benzer doku seçiciliği ve fonksiyonel seçicilikten bahsedilmektedir. Tolterodin ve diğer antimuskarinik ilaçların, mesane kesitlerinde, submandibular bez kesitlerine göre daha fazla inhibitör yanıt afinitesi olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, aynı cins canlılarda, aynı asetilkolin reseptör alt tipi tarafından aracı olmasına rağmen, farklı dokular arası yanıtların görülebileceği ifade edilmektedir. Ayrıca, antimuskarinik ilaçların dokuya özgü seçiciliği, in-vitro olarak ikincil mesajcı seviyesinde gösterilmiştir. Bu doku seçiciliği şu soruyu akla getirmektedir. Bu tür ilaçlar  $M_3$  reseptörü üzerinden etki göstermesine rağmen, neden farklı dokulardaki  $M_3$  reseptörlerine farklı afinite göstermektedir. Bu reseptörlerde genetik heterojenite kanıtı olmadığı için, aynı genin farklı dokularda farklı

fenotipik veya farmakolojik etkiler meydana getirebileceği öne sürülmüştür (59). Ayrıca, hücreler tarafından eksprese edilen diğer integral membran proteinlerle ilişkilerin reseptör fenotipini etkileyebileceği bildirilmiştir.

Maruyama ve ark (46) insan muskarinik reseptörlerin mesane ve parotis bezi doku henojenatlarındaki ve insan rekombinant muskarinik  $M_1$ - $M_5$  reseptör alt tiplerinin bağlanma özelliklerini incelemiştir. Bu çalışmada kullanılan antimuskarinik ajanların, muskarinik reseptörlere bağlanma afiniteleri belirlenmiştir. Bağlanma afinite değeri  $K_i$  olarak ifade edilmiştir. Bu değerin düşük olması, bağlanma afinitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Tolterodin mesane ve parotis bezindeki  $K_i$  değerleri sırasıyla  $2.11 \pm 0.33$  ve  $2.95 \pm 0.14$ , aktif metaboliti olan 5-hidroksi metilin mesane ve parotis bezindeki  $K_i$  değerleri sırasıyla  $1.30 \pm 0.15$  ve  $2.16 \pm 0.12$  olarak verilmiştir. Tolterodinin insan rekombinant muskarinik  $M_1$ - $M_5$  reseptör alt tiplerindeki  $K_i$  değerleri sırasıyla,  $1.92 \pm 0.28$ ,  $1.61 \pm 0.08$ ,  $4.0 \pm 0.2$ ,  $2.53 \pm 0.33$ ,  $1.70 \pm 0.25$  olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, yazarlar tolterodinin mesanedeki muskarinik reseptörlere, parotis bezindekilere göre daha seçici olarak bağlandığını ifade etmektedirler.

Göz ön segmentini, anteriorda kornea, lateralde trabeküler ağ, posteriorda silyer cisim, iris ve lens oluşturur. İris sfinkter kası, silyer kaslar ve trabeküler hücrelerde yoğun muskarinik reseptör ekspresyonu gösterilmiştir (1-5). İris dokusunda muskarinik reseptörlerin immün reaktivitesini incelediklerinde,  $M_3$  reseptör alt tipinin en belirgin reseptör alt tipi olduğunu tespit etmişler fakat diğer alt tiplerin de ( $M_{1,2,4}$  ve  $5$ ) daha az oranlarda olmak üzere mevcut olduğunu göstermişlerdir. Silyer kaslarda muskarinik reseptörlerden  $M_3$  alt tipi yanında,  $M_2$  ve  $M_5$  alt tipleride gösterilmiştir.

Bu reseptörlerin uyarılması, gözde iyi bilinen bazı etkiler oluşturur. İriste, sfinkter kasının kasılması ile miyozis (pupil çapında azalma) görülür (6). Silyer cisimde, silyer kaslar kasıldığında, lens ve silyer cisim arasındaki zonüllerde gerginlik azalır ve lens gevşek ve sferik hale geçer ya da akomodasyon ortaya çıkar (7). Trabeküler ağda kasılma ve gevşemeye neden olan muskarinik reseptörler, aköz hümör dışı atılımını değiştirerek, göz içi basıncında değişiklik meydana getirir (8).

Çalışmamızda, tolterodinin göz ön segmentinin fizyoanatomik parametrelerinde, antimuskarinik etkinlikle meydana getirebileceği muhtemel etkiler araştırılmıştır. Göz ön segmentinin fizyoanatomik parametrelerini farklı yollarla değerlendirmek

mümkündür. Bu değerlendirme için subjektif ve objektif metodlar kullanılabilir. Subjektif metodlar hasta hikayesi ve şikayetlerinin kaydedilmesidir. Objektif metodlar ise, göz muayenesi ve bu parametrelerin bir cihaz yardımıyla ölçülmesidir.

Bu çalışmada tolterodin kullanan hastaların subjektif değerlendirilmesi yapılmış ve ilaca bağlı ortaya çıkabilecek muhtemel etkiler hastalar sorgulanarak değerlendirilmiştir. Sogulamada fark ettiğiniz bir bulanık görmeniz var mı, günlük hayatınızda, görsel faaliyetlerde değişiklik var mı, televizyon ekranındaki görüntüler daha bulanık mı, kitap okuma veya dikiş-nakış gibi yakın işlerinizde zorlanma hissediyormusunuz, parlak güneşli günlerde gözlerinizde kamaşma hissediyormusunuz gibi sorular yöneltilmiştir. Bu sorularla hastalarda, akomodasyon yetersizliği, pupil çapında genişleme, ön kamera derinliğinde gelişebilecek olası değişikliklere bağlı subjektif bir yakınmanın mevcudiyeti değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, hiçbir hastada bu yönde bir yakınmanın olmadığı tespit edildi. Literatürde de, bulanık görme ile ilgili görüş birliği bulunmamaktadır. Bulanık görme insidansı ile ilgili % 0-5 arasında değişen oranlar verilmektedir (52-55).

İkinci aşamada hastalar göz muayenesinden geçirilerek ilaca bağlı olası değişiklikler kaydedildi. Bunun için hastalar ilaca başlamadan önce ve 1 ay sonra değerlendirildi. Göz muayenesinde, konjontiva, kornea, ön kamera, pupil, lens ve ön kamera açısı değerlendirildi. Hastaların göz içi basıncı ölçüldü ve fundus muayenesi yapıldı.

Ortalama göz içi basıncın tedavi öncesi  $16.09 \pm 2.72$  mmHg ve tedavi sonrası  $16.15 \pm 2.56$  mmHg olduğu ve değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi. İleri yaşın ve cinsiyetin glokom yönünden risk taşıdığı bilinmektedir (60,61). Hastalar, cinsiyet ve yaşa göre alt gruplara ayrıldı ve bu gruplar arasında göz içi basıncındaki değişim istatistiksel olarak analiz edildi. Ancak, erkek ve kadın hastalarda anlamlı bir göz içi basıncı değişimi saptanmadı. 60 yaş altı ve 60 yaş ve üstü hastalarda da göz içi basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim mevcut değildi. Literatürde, tolterodinin gözdeki etkileriyle ilgili sadece bir çalışma mevcuttur. Altan-yaycıoğlu ve ark (62) yaptıkları bu çalışmada 52 hastanın 104 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hiperaktif mesane tanısı alan ve tolterodin veya oksibutin tedavisi planlanan hastalar, tedavi öncesi ve tedaviden 1 ay sonra değerlendirilmiştir. Göz içi basıncı değerlendirildiğinde, yine tedavi öncesi ortalama değerinin  $16.86$  mmHg ve tedavi

sonrası 15.96 mmHg olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Hem çalışmamızda hemde literatürde belirtildiği gibi, tolterodin kullanan hastalarda, 1 aylık tedavi sonrası görme keskinliğinde ve göz muayene bulgularında değişiklik olmamaktadır. Frischmeyer ve ark (63) köpeklerle yaptıkları çalışmada, sistemik antikolinergik verilen hayvanlarda göz içi basıncında başlangıç değerlerine göre değişiklik gözlememişler, ayrıca salin verilenlerle, antikolinergik ilaç verilenler arasında fark saptamamışlardır. Ancak, dar açılı glokomu olan insanlarda sistemik antikolinergiklerin göz içi basıncını arttırdığı ileri sürülmüştür (64).

Çalışmamızda, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası görme keskinliğinde değişme mevcut değildi. Benzer sonuçlar Altan-yaycıoğlu ve ark (62) çalışmasında da verilmektedir. Yazarlar, tolterodin kullanan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası görme keskinliğinin aynı düzeylerde kaldığını ifade etmektedirler.

Göz ön segmentinin muayenesi, slit ışığı altında mikroskopik büyütme sağlanarak yapılabilir. Bu muayenede, korneanın yapısı, iris dokusu incelenebilir, gonyoskopik muayene ile ön segment açısının derecesi hakkında bazı bilgiler elde edilebilir ve pupil çapı bir cetvel yardımıyla ölçülebilir. Ancak elde edilen veriler, kişiye bağlıdır ve ölçümlerin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği düşüktür. Çalışmalar sırasında, güvenilir sonuçlar elde edebilmek için objektif ve kantitatif ölçümler yapabilen yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu ölçümler sadece çalışmalarda değil, klinik kullanımda da önemli ve güvenilir veriler sağlamaktadır.

Bu cihazlar arasında, son dönemde geliştirilen ve tüm dünyada yaygın kullanımı olan pentacam sistemidir. Pentacam, göz ön segment analizi için geliştirilen bir cihazdır. Scheimpflug kamera özel bir görüntüleme sistemi kullanır. Bu sistem, monokromatik slit ışık kaynağı kullanır (475 nm' de mavi LED). Scheimpflug kamera monokromik slit ışık kaynağı ile birlikte gözün optik aksı etrafında dönmekte ve 2 saniye içinde 500 ölçüm noktası içeren 25 slit imaj yakalamaktadır (12,13).

Ölçüm sırasında, göz hareketlerinden kaynaklanan hataları önlemek için, ikinci bir kamera yardımıyla göz hareketleri takip edilerek düzeltme yapılmaktadır. Ölçüm sonucunda, kornea kalınlığı, kornea temel eğrilik değerleri, kornea yarıçapı, kornea keratometri değerleri, ön kamera hacim, derinlik ve açısı, pupil çapı, lens yapısı ve kalınlığı gibi veriler elde edilebilmektedir (12,13). Pentacam ölçümlerinin güvenilirliği

ve tekrarlanabilirliği ile yapılan birçok çalışmada, pentacam sistemi yüksek güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik göstermiştir (47-50).

Shankar ve ark (47) çalışmasında, pentacam ölçümleri detaylı olarak değerlendirilmiştir. 35 normal gönüllü olgu, aynı gün içinde 2 farklı gözlemci tarafından test edilmiştir. Otomatik olarak elde edilen bütün değerler kaydedilmiş ve pupil merkez olarak yapılan ölçümlerde, bir hata oluşmaması içinde, otomatik olmayan topografi analizide yapılmıştır. Kornea eğriliği, ön kamera derinliği, ön kamera hacmi, ön kamera açısı ve pupil çapları değerlendirilmiştir. Bu parametrelerin, yüksek oranda tekrarlanabilir olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, kornea periferinin kalınlık ölçümlerinin, pupil merkez olarak yapılan ölçümlerden etkilenebileceği, bu nedenle bu tür durumlarda otomatik olmayan ölçüm gerekebileceği ifade edilmiştir.

Kirkwood ve ark (48) çalışmasında, pentacam lens dansitometre ölçümünün geçerliliği ve tekrarlanabilirliği değerlendirilmiştir. Çalışmada kataraktı olan veya olmayan toplam yirmi hastanın bir gözü prospektif olarak incelenmiş ve 3 farklı gözlemcinin gözlemci içi ve gözlemci arası ölçüm değerleri karşılaştırılmıştır. Lensler, 3. lens opaklaşması sınıflama sistemine göre derecelendirilmiştir. Üç gözlemcinin, üç farklı lens dansitometri ölçümleri analiz edilmiştir. Bu çalışmada, lineer, zirve ve üç boyutlu lens dansitometri değerleri incelenmiştir. Sonuç olarak ölçümlerin tekrarlanabilirlik oranlarının yüksek olduğu, pentacam ile alınan otomatik ölçümlerin kullanılabilirliğini ifade etmişlerdir.

Doors ve ark (49) 33 sağlıklı gönüllü ve arka kamera lens implantasyonu yapılan 22 hastanın, merkezi kornea kalınlıklarını ve ön kamera derinliklerini, pentacam, optik koherens tomografi ve Orbscan II cihazlarıyla ölçmüşler ve üç cihazlarda alınan verilerin gözlemci arası güvenilirliğini yüksek olarak tespit etmişlerdir. Ancak, ölçüm için cihazların birbirinin yerine kullanılamayacağı, daha önce hangi cihazla ölçüm alındıysa yine o cihazla takip eden ölçümlerin yapılmasını önermişlerdir. Ayrıca yazarlar, her üç cihazında korneaya temas etmeden ölçüm yapabildiği için, temas sonucu oluşabilecek muhtemel ön segment parametre değişikliklerinin olmayacağını ifade etmektedirler. Sonuç olarak, bu cihazların ultrasound yöntemini kullanarak temas ile ölçüm yapan cihazlara göre üstünlükleri mevcuttur. Ancak, bu cihazların birbirini yerine kullanılamayacağını,



hangi cihazla ölçüm yapıldıysa aynı cihazla ölçüme devam edilmesi gerektiğini belirtmektedirler.

Chen ve ark (50) 39 sağlıklı gönüllünün rastgele seçilen bir gözünü, keratometri ve perifer kornea eğiminin gözlemci içi ve ölçüm arası güvenilirliği yönünden araştırmışlardır. İlk ölçümde, güvenlik analizi için üç ölçüm yapılmış ve tekrarlanabilirlik analizi için ikinci ölçümler bir veya iki hafta sonra yeniden yapılmıştır. Bu çalışmada iki yaklaşım kullanılmıştır. Birincide iki ölçüm arasındaki ilk sonuçlar ve ikincide iki ölçüm arasındaki ortalama değerler karşılaştırılmıştır. Ölçülen parametreler ise korneanın hem anterior hemde posterior yüzeyindeki, keratometri ve perifer kornea eğrilik çaplarıdır. Sonuç olarak, bütün parametreler iyi bir gözlemci içi güvenilirliği göstermiştir. Ayrıca, her vizitte üç ölçüm yapılmasının bu güvenilirliği arttırdığını belirlemişlerdir.

Çalışmamızda, pentacam sistemi kullanılarak, tolterodin tedavisi öncesi ve tedaviden 1 ay sonra göz ön segmentinin fizyolojik parametreleri niceliksel olarak ölçülmüştür. Çalışmamız bu metodla yapılan literatürdeki ilk çalışmadır.

Bu ölçümlerde, muskarinik reseptörlerin yoğun olarak bulunduğu veya bu reseptörlerden etkilenen yapılar olan, pupil, ön kamera açısı, ön kamera derinliği, ön kamera hacmi ve lens kalınlığı değerlendirilmiştir. Bu parametrelerin bütün hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası bir değişim göstermediği saptandı. Hastalar alt gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde, erkek hasta grubunda, kadın hasta grubunda, 60 yaş altı grupta ve 60 yaş ve üstü grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Altan-yaycıoğlu ve ark (62) tolterodin gözdeki etkisini inceleyen çalışmada, çalışmamızla benzer olarak pupil çapında aydınlıkta bir değişiklik olmadığını, karanlık ortamda pupil çapının anlamlı olarak daha geniş olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgu, çalışmamızdan farklılık göstermektedir. Ancak, bu çalışmada, pupil çapı ölçümleri biyomikroskop cetveli ile yapılmıştır. Bu durum, anlaşılabilirliği gibi hataya açıktır. Biz, ölçümlerimizi objektif bir metod olan ve insan hatasından bağımsız olan pentacam sistemi ile gerçekleştirdik. Yazarlar tarafından, aydınlıkta pupil çapının geniş olması beklenmeyen bir bulgu olarak tarif edilmiştir. Pupil genişlemesinin asıl karanlıkta

olması gerektiği ve bu bulguyu doğrulamak için geniş hasta serilerine ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir.

Sistemik antikolinergik ilaçların pupil üzerindeki etkileriyle ilgili, literatürde farklı görüşler mevcuttur. Bazı yazarlar bu ilaçların köpeklerde pupil çapını değiştirmedeğini göstermişlerdir (63). İnsanlarda ise, sistemik antikolinergik ilaçların midriazise neden olduğu bulunmuştur (64). Çalışmamızda, tolterodinin bir aylık tedavi sonrası pupil çapını değiştirmedeğini tespit edildi. Bunun yanında, literatürde ilk defa ön kamera açısının, ön kamera derinliğinin, ön kamera hacminin ve lens kalınlığının değişmediği de gösterildi.

Tolterodin 1 aylık tedavi sonrası, görme keskinliğini, göz muayene bulgularını, göz içi basıncını ve pentacam ile ölçülen göz ön segmentinin fizyoanatomik parametrelerini değiştirmemektedir. Bu durum ilacın doku veya fonksiyonel seçiciliği ile açıklanabilir. Tolterodinin, hayvan ve insan doku kültürlerinde yapılan çalışmalarda, mesanedeki antimuskarinik reseptörlere, parotis veya submandibular bez gibi tükürük bezlerindeki antimuskarinik reseptörlere göre daha seçici olduğu gösterilmiştir. Ancak, literatürde gözdeki muskarinik reseptörlerle, mesane veya diğer dokuları gösteren bir çalışma yoktur. Bu nedenle, klinik olarak tespit ettiğimiz bu durumun deneysel olarak gösterilmesine ihtiyaç vardır.

**SONUÇLAR:**

1. Tolterodin, 1 aylık tedavi sonrası hastaların subjektif bulgularında farklılık oluşturmamaktadır.
2. Tolterodin, 1 aylık tedavi sonrası hastaların göz muayene bulgularında ve göz içi basıncında önemli bir değişiklik meydana getirmemektedir.
3. Tolterodin, 1 aylık tedavi sonrası hastaların pentacam ile ölçülen, pupil çapı, ön kamera derinliği, ön kamera hacmi, ön kamera açısı, lens kalınlığı gibi ön segment fizyolojik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık meydana getirmemektedir.
4. Bu durum, ilacın mesaneye karşı doku seçicilik özelliğinden kaynaklanabilir. Ancak, bu veriler, göz antimuskarinik reseptörlerini de içeren klinik ve deneysel çalışmalarla desteklenmelidir.

## **6. KAYNAKLAR:**

1. Gupta N, Drance SM, McAllister R, et al. Localization of M3 muscarinic receptor subtype and mRNA in the human eye. *Ophthalmic Res.* 1994;26:207-13.
2. Woldemussie E, Feldmann BJ, Chen J. *Exp Eye Res.* Characterization of muscarinic receptors in cultured human iris sphincter and ciliary smooth muscle cells. 1993;56:385-92
3. Gil DW, Krauss HA, Bogardus AM, WoldeMussie E. Muscarinic receptor subtypes in human iris-ciliary body measured by immunoprecipitation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:1434-42.
4. Ishizaka N, Noda M, Yokoyama S, et al. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in the human iris. *Brain Res.* 1998;787:344-7.
5. Zhang X, Hernandez MR, Yang H, Erickson K. Expression of muscarinic receptor subtype mRNA in the human ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:1645-57.
6. Newsome DA, Loewenfeld IE. Iris mechanics. II. Influence of pupil size on details of iris structure. *Am J Ophthalmol.* 1971;71:553-73.

7. Koretz JF, Kaufman PL, Neider MW, Goeckner PA. Accommodation and presbyopia in the human eye-aging of the anterior segment. *Vision Res.* 1989;29(12):1685-92.
8. Selbach JM, Gottanka J, Wittmann M, Lütjen-Drecoll E. Efferent and afferent innervation of primate trabecular meshwork and scleral spur. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2184-91.
9. Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, et al. Tolterodine—a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol.* 1997;327:195-207
10. Bent AE. Etiology and management of detrusor instability and mixed incontinence. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16:853-68.
11. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int.* 2007;100:987-1006
12. Swartz T, Marten L, Wang M. Measuring the cornea: the latest developments in corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:325-33.
13. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:551-7
14. Maurice DM. The cornea and sclera. In: Davson H (ed), *The Eye*. 3rd ed. New York, Academic Press, 1984: p 1–158
15. Hanna C, Bicknell DS, O'Brien JE. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol* 1961; 65:695-8
16. Nakayasu K, Tanaka M, Konomi H, Hayashi T. Distribution of types I, II, III, IV and V collagen in normal and keratoconus corneas. *Ophthalmic Res.* 1986;18:1-10.
17. Komai Y, Ushiki T. The three-dimensional organization of collagen fibrils in the human cornea and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32:2244-58.

18. Scott JE, Bosworth TR. A comparative biochemical and ultrastructural study of proteoglycan-collagen interactions in corneal stroma. Functional and metabolic implications. *Biochem J.* 1990;270:491-7.
19. Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol.* 1957;136:263-86
20. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:1942-7.
21. Waring GO 3rd, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology.* 1982;89:531-90.
22. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:779-82.
23. Joyce NC. Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res.* 2003 May;22(3):359-89
24. Gong H, Tripathi RC, Tripathi BJ. Morphology of the aqueous outflow pathway. *Microsc Res Tech.* 1996;33:336-67
25. de Kater AW, Spurr-Michaud SJ, Gipson IK. Localization of smooth muscle myosin-containing cells in the aqueous outflow pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:347-53.
26. Lepple-Wienhues A, Rauch R, Clark AF et al.. Electrophysiological properties of cultured human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res.* 1994;59:305-11.
27. Imesch PD, Wallow IH, Albert DM. The color of the human eye: a review of morphologic correlates and of some conditions that affect iridial pigmentation. *Surv Ophthalmol.* 1997;41:117-23.

28. Reibaldi A, Lograno MD, Avitabile Iris receptors of fresh human eyes. *Ann Ophthalmol.* 1984;16:746-8.
29. Freddo TF. Ultrastructure of the iris. *Microsc Res Tech* 1996;33:369–389
30. Tamm ER, Lütjen-Drecoll E. Ciliary body. *Microsc Res Tech.* 1996;33:390-439
31. Raviola G. The fine structure of the ciliary zonule and ciliary epithelium. With special regard to the organization and insertion of the zonular fibrils. *Invest Ophthalmol.* 1971;10:851-69.
32. Grierson I, Lee WR, Abraham S. Effects of pilocarpine on the morphology of the human outflow apparatus. *Br J Ophthalmol.* 1978;62:302-13.
33. Neider MW, Crawford K, Kaufman PL, Bito LZ. In vivo videography of the rhesus monkey accommodative apparatus. Age-related loss of ciliary muscle response to central stimulation. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:69-74.
34. Ishikawa T. Fine structure of the human ciliary muscle. *Invest Ophthalmol.* 1962;1:587-608
35. Warwick R. The ocular parasympathetic nerve supply and its mesencephalic sources. *J Anat.* 1954 Jan;88(1):71-93
36. Brown N. The shape of the lens equator. *Exp Eye Res.* 1974;19:571-6.
37. Rafferty NS. Lens morphology. In: Maisel H (ed), *The Ocular Lens, Structure Function and Pathology.* New York, Marcel Dekker, 1985: p 1–60
38. Davson H. The aqueous humor and the intraocular pressure. In: Davson H (ed), *Physiology of the Eye.* New York, Pergamon Press, 1990:p 3–95
39. Loewenfeld IE, Newsome DA. Iris mechanics. I. Influence of pupil size on dynamics of pupillary movements. *Am J Ophthalmol.* 1971;71:347-62.
40. Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Pharm Des.* 2006;12:3573-81

41. Nathanson NM. Synthesis, trafficking, and localization of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Ther.* 2008;119:33-43
42. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002;60: 7–12.
43. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bittoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and metaanalysis. *Eur Urol* 2008; 54:543–562.
44. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004;56:581-631.
45. Yokoyama O, Yusup A, Miwa Y, Effects of tolterodine on an overactive bladder depend on suppression of C-fiber bladder afferent activity in rats. *J Urol.* 2005;174:2032-6.
46. Maruyama S, Oki T, Otsuka A, Shinbo H, et al. Human muscarinic receptor binding characteristics of antimuscarinic agents to treat overactive bladder. *J Urol.* 2006;175:365-9.
47. Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Anterior segment biometry with the Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2008 ;34:103-13.
48. Kirkwood BJ, Hendicott PL, Read SA, Pesudovs K. Repeatability and validity of lens densitometry measured with Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1210-5.
49. Doors M, Cruysberg LP, Berendschot TT, et al. Comparison of central corneal thickness and anterior chamber depth measurements using three imaging technologies in normal eyes and after phakic intraocular lens implantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:1139-46.



50. Chen D, Lam AK. Reliability and repeatability of the Pentacam on corneal curvatures. *Clin Exp Optom*. 2009;92:110-8.
51. Kawasaki A, Moore P, Kardon RH. Long-term fluctuation of relative afferent pupillary defect in subjects with normal visual function. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:875-82.
52. Jonas U, Höfner K, Madersbacher H, Holmdahl TH. Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence, and urgency: urodynamic evaluation. The International Study Group. *World J Urol*. 1997;15:144-51.
53. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006;175:999-1004
54. Zinner NR, Mattiasson A, Stanton SL. Efficacy, safety, and tolerability of extended-release once-daily tolterodine treatment for overactive bladder in older versus younger patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002 May;50(5):799-807.
55. Rackley R, Weiss JP, Rovner ES, Wang JT, Guan Z; 037 STUDY GROUP. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology*. 2006;67:731-6.
56. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol*. 2005;48:464-70.
57. Anderson RU, MacDiarmid S, Kell S, et al. Effectiveness and tolerability of extended-release oxybutynin vs extended-release tolterodine in women with or without prior anticholinergic treatment for overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006;17:502-11.

58. Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T, et al. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. *Eur J Pharmacol.* 2004;492:243-50.
59. Nelson CP, Gupta P, Napier CM, Nahorski SR, Challiss RA. Functional selectivity of muscarinic receptor antagonists for inhibition of M3-mediated phosphoinositide responses in guinea pig urinary bladder and submandibular salivary gland. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;310:1255-65.
60. Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:91-9.
61. Coleman AL, Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv Ophthalmol.* 2008;53:3-10.
62. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Aydin Akova Y, Guvel S, Ozkardes H. Ocular side-effects of tolterodine and oxybutynin, a single-blind prospective randomized trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:588-92.
63. Frischmeyer KJ, Miller PE, Bellay Y, Smedes SL, Brunson DB. Parenteral anticholinergics in dogs with normal and elevated intraocular pressure. *Vet Surg.* 1993;22:230-4.
64. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging.* 1993;3:335-48.
65. Szalai E, Berta A, Németh G, Hassan Z, Módis L Jr. Anterior chamber depth measurements obtained with Pentacam HR® imaging system and conventional A-scan ultrasound. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011;42:248-53

## ÖZ GEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Altan GÖKTAŞ

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 18 Haziran 1974, Kayseri

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 352 3205858

email: altandr@hotmail.com

Yazışma Adresi: Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği

Kocasinan/KAYSERİ

### EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD	2002
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	1998
Lise	Kayseri Lisesi	1991

### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2002-2005	Tekden Tıp Merkezi	Göz Hastalıkları Uzmanı
2005-2006	Eskişehir Hava Hastanesi	Göz Hastalıkları Uzmanı, Tabip Asteğmen
2006-2010	Kayseri Kızılay Hastanesi	Göz Hastalıkları Uzmanı
2010-halen	Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği	Göz Hastalıkları Uzmanı, Başasistan

### YABANCI DİL İngilizce