



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL RAT MODELİNDE TOPİKAL
ANTİGLOKOMATÖZ MEDİKASYONLARIN
GANGLİYON HÜCRE APOPTOZİSİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YUDUM YÜCE

KAYSERİ 2006



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DENEYSEL RAT MODELİNDE TOPIKAL
ANTİGLOKOMATÖZ MEDİKASYONLARIN
GANGLİYON HÜCRE APOPTOZİSİ ÜZERİNE
ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YUDUM YÜCE

Danışman
Prof. Dr. SARPER KARAKÜÇÜK

KAYSERİ 2006

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
TABLO, RESİM VE EK LİSTESİ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GLOKOMUN SINIFLANDIRILMASI.....	4
PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM.....	8
PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA OPTİK SİNİRDE HASAR BÖLGESİ.....	11
RETİNA GANGLİYON HÜCRE ÖLÜM MEKANİZMALARI.....	14
PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR.....	16
APOPTOZİS VE GLOKOM.....	22
GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR.....	49
KAYNAKLAR.....	50
TEZ ONAY SAYFASI.....	60

KISALTMALAR

BDNF	brain derived neurotrophic factor
c/d	cup/disk
Cl	klor
D	diyoptri
dk	dakika
DM	diyabet
DAB	3-3'-diaminobenzidine tetrahydrochlorid
EP/EP	PG reseptörü
ESV	episkleral ven
GİB	göz içi basıncı
HA	hümör aköz
HCL	hidroklorik asit
HLA	human leucocyte antigen
Ig	immünglobülin
ISA	intrinsik semptomimetik aktivite
K	potasyum
KAl	karbonik anhidraz inhibitörü
KS	kortikosteroid
mm	milimetre
mm/Hg	milimetre civa
mg/kg	miligram/kilogram
mg/ml	miligram/mililitre
µl/dk	mikron/dakika
Na	sodyum
NMDA	glutamat reseptörü
NO	nitrik oksit
PAAG	primer açık açılı glokom
PBS	phosphate buffer saline
PG	prostoglandin
POD	in situ cell death detection kit
RGH	retina gangliyon hücresi
SF	serum fizyolojik
TNF	tümör nekrotizan faktör
Trk B	nörotrofin reseptörü
TUNNEL	terminal deoxribonucleotityl transferase-mediated dUTP-biotin end labeling

TABLO, GRAFİK VE ŞEKİL LİSTESİ

	<u>SAYFA</u>
Tablo 1: Grupların operasyon öncesi ve sonrası GİB ortalaması	30
Tablo 2: Apoptotik hücre sayısı	34
Grafik 1: 1. grubun zamana göre GİB değişimi	31
Grafik 2: 2. grubun zamana göre GİB değişimi	32
Grafik 3: 3. grubun zamana göre GİB değişimi	32
Grafik 4: 4. grubun zamana göre GİB değişimi	33
Grafik 5: 5. grubun zamana göre GİB değişimi	33
Grafik 6: grupların zamana göre GİB değişimi	34
Grafik 7: apoptotik hücrelerin gruplara göre dağılımı	35
Şekil 1: herhangi bir işlem uygulanmamış ratlarda yapılan kontrol boyaması TUNELx20	35
Şekil 2: herhangi bir işlem uygulanmamış ratlarda yapılan kontrol boyaması immünfloresans tekniği x20	36
Şekil 3: G1 (koterizasyon sonrası GİB arttırılmış ancak herhangi bir ilaç uygulanmamış) retinalardan alınan kesitlerde apoptotik hücreler x20	36
Şekil 4: G1'deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü TUNELx100	37
Şekil 5: G1'deki apoptotik hücrelerin immünfloresan görüntüsü x20	38
Şekil 6: G2'deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü TUNELx100	38
Şekil 7: G3'deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü TUNELx100	39
Şekil 8: G4'deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü TUNELx100	39
Şekil 9: G5'deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü TUNELx100	40

ÖZET

DENEYSEL RAT MODELİNDE TOPIKAL ANTİGLOKOMATÖZ MEDİKASYONLARIN GANGLİYON HÜCRE APOPTOZİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Çeşitli antiglokomatöz ajanların gangliyon hücre apoptozu üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada topikal olarak uygulanan latanoprost, brimonidin, dorzolamid ve betaxololun deneysel rat modelinde gangliyon hücre apoptozu üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Metotlar: Otuzaltı erkek Wistar albino ratta göz içi basıncı (GİB), episkleral ven koterizasyonu ile yükseltilmiştir. Ratlar, 5 alt gruba şu şekilde ayrılmıştır:

Grup 1: Tedavi verilmeyen grup (N=6)

Grup 2: Latanoprost tedavisi uygulanan grup (1X1) (N=8)

Grup 3: Brimonidin tedavisi uygulanan grup (2X1) (N=6)

Grup 4: Dorzolamid tedavisi uygulanan grup (3X1) (N=9)

Grup 5: Betaxolol tedavisi uygulanan grup (2X1) (N=7)

Tüm gruplarda GİB, koterizasyondan önce ve koterizasyon sonrasında ölçülmüştür. Ayrıca 1. 2. 3. ve 4. haftalarda GİB ölçümü yapılmıştır. Son ölçümden sonra 4. haftada tüm gözler enükle edilmiş ve histolojik olarak TUNEL metodu ile apoptozis değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Tüm gruplarda, episkleral ven koterizasyonu sonrasında GİB yükselmesi tespit edilmiştir. Grupların GİB'leri haftalara göre incelendiğinde, dördüncü hafta

ölçümlerinde, latanoprost uygulanan 2. grup ratlarda GİB, kontrol gurubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$; Mann WhitneyU testi).

Apoptosis açısından gruplar, kontrol grubuyla kıyaslandığında, tüm tedavi gruplarındaki apoptotik hücre sayıları, tedavi almayan-kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$, Mann-Whitney U testi). Tedavi grupları birbirleriyle kıyaslandıklarında, apoptotik hücre sayıları açısından bir farklılık görülmemiştir.

Sonuç: Deneysel rat modelinde topikal olarak uygulanan latanoprost, brimonidin, dorzolamid ve betaxolol, apoptozu önlemede eşit derecede etkili bulunmuştur.

ABSTRACT

EFFECTS OF ANTIGLAUCOMATOUS TOPICAL MEDICATIONS ON RETINAL GANGLION CELL APOPTOSIS IN AN EXPERIMENTAL RAT MODEL

Backgrounds and Aims: Effects of various topical antiglaucomatous medications on ganglion cell apoptosis is not yet clearly defined. In this study, determining the effects of topically applied latanoprost, brimonidine, dorzolamide and betoxolol on ganglion cell apoptosis in an experimental rat model was aimed at.

Methods: Intraocular pressure (IOP) was increased in 36 Wistar male albino rats by episcleral ven cauterisation. Rats were divided into 5 sub-groups as follows:

Group 1: No medication (N=6)

Group 2: Latanoprost treatment, once daily (N=8)

Group 3: Brimonidine treatment, twice daily (N=6)

Group 4: Dorzolamide treatment, 3 times daily (N=9)

Group 5: Betaxolol treatment, twice daily (N=7)

IOP was recorded before and immediately after the cauterization, on the 1st, 2nd, 3rd and 4th week. All eyes were enucleated on the 4th week. Apoptosis was determined using the TUNEL method.

Results: In all groups, IOP was observed as increased after episcleral vein cauterisation. When the rate of apoptosis were compared between the groups, all treatment groups had significantly lower rates of apoptozis when compared to the control (non-treatment) group. There was not a statistically significant difference between the groups in terms of rate of apoptosis.

Conclusions: In an experimental rat model of glaucoma, latanoprost, brimonidine, dorzolamide and betaxolol was found as equally effective in lowering the rate of ganglion cell apoptosis when compared to non-treated controls.

GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, optik sinir başının ilerleyici atrofisi ile karakterize ve görme alanı kaybı ile ilişkili kronik bir optik nöropatidir.

Göz içi basıncı (GİB) glokomla ilişkili görülse de GİB düşürüldüğünde dahi progresyon devam edebilmekte, yine normal tansiyonlu olgularda bu hasar görülebilmektedir. Bu da retina gangliyon hücre hasarında diğer faktörlerin de etkisi olabileceğini göstermektedir. Genetik olaylar, metabolik hastalıklar, mekanik stres, retina ya da optik sinirde iskemi, retina gangliyon hücre hasarı gelişiminde etkili diğer faktörlerdir.

Apoptosis glokomda önemli olan bir diğer faktördür, hücre boyutunda azalma, plazma membranında bozulma, DNA'da fragmentasyon ve kromatinde kollapsa yol açan "caspas" enzimlerinin önemli rol oynadığı programlanmış hücre ölümüdür. Caspaslar hücrelere zarar verip, DNA tamir enzimlerini yok ederler.

Glokomda apoptozisi tetikleyen iki mekanizma tanımlanmıştır. Bunlardan ilki; hücre sağlığı ve fonksiyonunda önemli olan anterograd ve retrograd aksoplazmik akımdır. Nöronal hücrenin hayatta kalmasında, retrograd transportta nörotrofik faktörler önemlidir. Lamina kribrozadaki gangliyon hücre aksonlarının distal kısmında sıkışma ile hasara uğraması, aksoplazmik akımın geçici olarak kesintiye uğramasına neden olur ve retina gangliyon hücre ölümü gerçekleşir. İkinci tetikleyici mekanizma eksitator nörotransmitterlerdir; bunlar nörotoksik etki gösterir. Glutamat eksitator nörotransmitter olan bir aminoasittir, iskemiye yol açar.

Sonuç olarak retina gangliyon hücresinde hasar, eksitotoksik zarar, serbest oksijen radikallerinde aşırı artma, mitokondriyal fonksiyon değişiklikleri ya da hayatta kalma-ölüm ilişkili gen transkripsiyonundaki değişikliklere bağlı olarak gelişmektedir. Birçok çalışmada hücresel hasarın önlenmesinde nörotrofinlerin etkisi araştırılmış, eksitotoksik patolojik etkiler farmakolojik antagonistlerle bloke edilmek istenmiş ve yine serbest oksijen radikalleri, gerek fizyolojik mekanizmalar gerekse gen kodları ile bloke edilmeye çalışılmıştır.

Asıl nöron koruma GİB düşürücü etkiden bağımsız glokomatöz optik nöropatinin potansiyel tedavisidir. Halihazırda müdahale edebildiğimiz tek risk faktörü GİB'dir. Bu da indirekt bir nöron koruma olarak değerlendirilebilir.

Retina gangliyon hücrelerinin apoptozis yolu ile ölümü deneysel olarak glokom oluşturulan hayvan modellerinde ve glokomlu insan gözlerinde gösterilmiştir.

Glokomda kullanılan çeşitli göz damlalarının apoptozis üzerine etkileri konusunda henüz yeterli ve güvenilir bilgi mevcut değildir. Bu çalışmada antiglokomatöz ilaçların retina gangliyon hücrelerinin apoptozu üzerindeki etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Glokom, optik sinir başında çukurlaşmaya yol açan, retina gangliyon hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, özel görme alanı kayıpları oluşturan, tedavi edilmediği zaman optik atrofi yaparak tam görme kaybına neden olabilen ve özel bir optik nöropati meydana getiren kompleks bir göz hastalığıdır (1).

Yirmibirinci yüzyıl başlarında tüm dünyada 70 milyonu aşkın glokomlu olduğu bilinmektedir. Bunların yaklaşık % 53'ü primer açık açılı glokom (PAAG), % 36'sı primer açı kapanması glokomu ve geri kalan % 11'i sekonder glokomlardır. Her yıl 2 milyondan fazla insanda PAAG gelişmektedir. Glokomdan “tam olarak görmez” olanlar ise 7 milyondan fazladır. Görmeyenlerin yarısından çoğu PAAG olup bunların da çoğu bilateralidir.

Epidemiyolojik çalışmalarda beyaz erişkinlerde glokom prevalansı % 1–2 iken, siyahlarda 4 kez daha yüksektir. Yaş arttıkça glokom prevalansı da hızla artar. İnsidans çalışmaları daha az olmakla, beş yıllık kesin sonuçlara göre, 40–49 yaş arası % 0,5, 80 yaş ve üzerinde % 11 olarak saptanmıştır (2–5).

Çeşitli glokom türleri için farklı sınıflamalar önerilmiştir. İridokorneal açının durumuna göre “açık açılı” ya da “açı kapanması”, göz içi basıncının yükselmesine neden olabilecek başka faktörlerin varlığına göre “primer” ya da “sekonder” ya da glokomun başlangıç yaşına göre “konjenital”, “çocukluk çağı” ya da “erişkin” glokomu olarak sınıflandırılabilir (6–9).

GLOKOMUN SINIFLANDIRMASI (6-9)

I- Açık açılı glokom

- A. Primer açık açılı glokom
- B. Normal (düşük) tansiyonlu glokom
- C. Sekonder açık açılı glokom
 - 1. Pigmenter glokom
 - 2. Eksfoliyasyon sendromu
 - 3. Kortikosteroid glokomu
 - 4. Lens hastalıklarına bağlı glokom
 - 5. Katarakt cerrahisi sonrası glokom
 - 6. Travmatik glokom
 - 7. İntraoküler hemorajiye bağlı glokom
 - 8. Vitrektomi sonrası glokom
 - 9. Üveitle birlikte olan glokom
 - 10. İntraoküler tümörle birlikte olan glokom
 - 11. Amiloidozis
 - 12. Episkleral venöz basınca bağlı glokom

II. Açık kapanması glokomu

A.Pupilla bloğu ile birlikte

- 1. Pupilla bloğu ile birlikte primer açık kapanması glokomu
 - a) Akut
 - b) Subakut
 - c) Kronik
- 2. Pupilla bloğu ile birlikte sekonder açık kapanması glokomu
 - a) Sineşiye bağlı
 - b) Şişkin lense bağlı
 - c) Ektopik lense bağlı
 - d) Mikrosferofakiye bağlı

B.Pupilla bloğundan bağımsız

- 1. Primer açık kapanması glokomu(plato iris)
- 2. Sekonder açık kapanması glokomu
 - a) Anterior (Çekme mekanizması)
 - 1. Neovasküler glokom
 - 2. İridokorneal endotelyal sendrom

3. Posterior polimorf distrofi
4. İnflamasyon
5. Penetran keratoplasti
6. Aniridi
- b) Posterior (İtme mekanizması)
 1. Siliyer blok
 2. İntraoküler tümörler
 3. Suprakoroidal hemoraji
 4. Nanoftalmi
 5. İnflamasyon
 6. Santral retinal ven oklüzyonu
 7. Skleral çevreleme
 8. Vitre içine hava injeksiyonu
 9. Panretinal fotokoagulasyon
 10. Prematüre retinopatisi
- III. Gelişimsel glokom
 - A. Primer konjenital glokom
 - B. Konjenital anomaliler ve sendromlarla birlikte glokom
 1. İrisin familyal hipoplazisi
 2. Aniridi
 3. Sturge-Weber Sendromu
 4. Nörofibromatozis
 5. Marfan Sendromu
 6. Pierre-Robin Sendromu
 7. Homosistinüri
 8. Mikrokornea
 9. Lowe Sendromu
 10. Rubella
 11. Kromozom anomalileri
 12. Persistan Hiperplastik Vitreus
 - C. Çocukluk çağında sekonder glokom
 1. Prematüre retinopatisi
 2. Tümörler
 3. Retinoblastom

4. Konjenital Ksantogranulom
5. İnflamasyon
6. Travma

RİSK FAKTÖRLERİ:

A. Demografik risk faktörleri:

Yaş: Prevalans ve insidans oranları glokomun yaşla arttığını ortaya koymaktadır (ortalama 2–4 kat) (10,11).

İrk: Siyah ırkta daha sık görülür (7).

Cinsiyet: Hastalık oranı bazı çalışmalarda kadınlarda, bazılarında ise erkeklerde daha yüksek olarak bulunmuştur; bazı çalışmalarda ise her iki cinste eşit sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir. (6–8).

B. Oküler risk faktörleri:

Yüksek göz içi basıncı: Tedavi edilebilen tek risk faktörüdür; 40 yaş üstü normal toplumda göz içi basıncının %5–10 oranında 22 mmHg'nin üstünde seyretmesine karşın göz içi basıncı yükseldikçe optik sinir hasarının artması bunun hastalığa neden olabilecek en etkin faktör olduğunu düşündürmektedir (6,9,12,13).

GİB'i etkileyen faktörler

GİB, bir grup faktör tarafından etkilenmektedir:

Günün değişen saatleri

Kalp atım hızı

Postural değişiklikler

Solunum siklusu

Egzersiz

Sıvı alımı

Sistemik ilaçlar

Topikal ilaçlar

Alkol alımı, GİB'de geçici bir düşme yapar. Kafein, GİB'de geçici bir yükselme yapabilir. Marihuana GİB'i düşürür fakat bunun klinik yararlılığı ispatlanmış değildir. Bazı insanlarda uzanır şekilde yattıklarında GİB'de abartılı bir şekilde yükselme görülmektedir ve bu duruma yatkınlık bazı glokom tiplerinin patogeneğinde önemli olabilir. GİB genellikle yaştan ve genetik yapıdan etkilenir. PAAG hastalarının akrabalarında yüksek GİB görülmesi daha muhtemeldir (14).

Kornea kalınlığı: Kornea kalınlığındaki değişimler GİB ölçümlerini etkilemektedir. GİB ince kornealarda daha düşük, kalın kornealarda daha yüksek ölçülmektedir. Şüpheli olgularda kornea kalınlığı ölçümü de mutlaka yapılmalıdır (15,16).

Optik sinir başı: Önemli bir glokom göstergesidir. Optik diskteki cup/disk (c/d) oranı ne kadar büyükse görme alanı kaybı da o kadar fazla olur (17).

Glokomda optik diskteki en önemli değişiklikler retina gangliyon hücrelerinin atrofisine bağlı olarak optik diskin soluklaşması, fizyolojik çukurluğun genişlemesi, papilladan çıkan damarların dirsek yapmaları ve nazale itilmelerdir (18).

Miyopi: Miyopide PAAG riski 2–3 misli fazladır. Özellikle -10D üzerinde glokom prevalansı yüksektir. Görme alanı hasarı gelişmişse riski artar. Miyopi ve glokomda benzer bağ dokusu değişiklikleri vardır; sklera gerilimi fazla olup aralarında ortak genetik bağ mevcuttur (19,20).

Hipermetropi: Yüksek derecede hipermetropi hem akut hem de kronik aç kapanması glokomu için risk faktörüdür (17)

Diğer göz hastalıkları: Retinal ven tıkanması, retina dekolmanı PAAG ile birlikte daha sık görülür. Nitekim Fuchs'un endotelyal distrofisinde PAAG görülme riski %15, retinitis pigmentosada %3'tür (7,13).

C.Sistemik risk faktörleri:

Diyabetes Mellitus (DM): PAAG'li hastalarda DM daha sıktır. Glokomun 10 yıllık insidansı, DM'nin erken başladığı kişilerde % 3,7, geç başlayan ve insülin kullanmayanlarda % 6,9, insülin kullananlarda ise % 11,8 olarak saptanmıştır. Küçük damar tutulumu sayesinde optik disk basınçla oluşan mekanik hasara daha duyarlı duruma gelir (21).

Menapoz: Kırkbeş yaştan önce doğal nedenlerle menapoza girenlerde PAAG sıklığı fazladır (22).

Kortikosteroidler (KS): Kortikosteroidler trabeküler ağ hücrelerindeki steroid reseptörlerini aktive ederler. Schlemm kanalı endoteli iç duvarı altına anormal ekstrasellüler materyal birikimi aköz dışı akım direncini arttırarak GİB'i arttırabilir. Topikal KS'lerde oral olanlara göre risk daha fazladır (23).

Hipotiroidi: Subklinik hipotiroidi olgularında GİB normal olgulara göre daha yüksek seviyelerde olup erken dönemde L-throxine tedavisi ile tamamen normale dönmektedir (10).

Kan basıncı: Kronik hipertansiyon optik sinir başındaki otonöregülasyonu bozar. Bu, optik sinir başını iskemiye hassas hale getirir, iskemik hasara neden olur. Diyastolik kan basıncı düştüğü zaman optik sinir perfüzyonu bozulur ve optik sinir hasarı oluşur (24).

Hiperkolesterolemi-Lipidemi: Damarsal parametreyi etkileyerek göreceli risk faktörü oluşturur (17).

Solunum bozuklukları: PAAG'da uyku sırasında solunum bozukluğu sıktır. İnatçı horlama, üst solunum yolu rezistans sendromu, tıkalı uyku apne sendromu bu grupta yer alır. Bunlar nörovasküler hastalıklar için de önemli risk faktörüdür (25).

Alzheimer ve Parkinson Hastalığı: Bu hastalıklarda apoptozis mevcuttur. Glokomda retina gangliyon hücre ölümünden sorumlu mekanizma da apoptozistir. PAAG'la aralarında artmış birliktelik tespit edilmiştir (26).

Genetik: Glokomda genetik predispozisyonun mevcudiyeti ilk defa 1842'de Benedict tarafından bildirilmiştir. Yapılan çeşitli araştırmalarda PAAG da basit Mendelian genetik geçiş olmadığı bildirilmiş olmasına rağmen otozomal dominant ve otozomal resesif geçişler de gösterilmiştir. Cinsiyete bağlı geçiş ise ileri derecede az bildirilmiştir. Moleküler biyoloji ve genetikteki gelişmelere bağlı olarak bugüne kadar PAAG'da 6 lokus bildirilmiştir (17).

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM

Basit kronik glokom olarak da isimlendirilen primer açık açılı glokom (PAAG), göz içi basıncında yükselme, optik sinir başında çanaklaşma, görme alanında kayıplarla giden bir hastalıktır. Sinsi başlangıçlı, ilerleyici, çift taraflı bir anterior optik nöropati türüdür; diğer glokom türlerinden ayıran özelliklerden biri de iridokorneal açının açık görünümüdür (6–8).

PAAG Fizyopatoloji:

Günümüzde PAAG'nin patogenezi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Glokomun multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmekte ve görme sinirlerindeki bozukluğu açıklamak için üç temel etmen üzerinde durulmaktadır (27).

- Göz içi basıncının yükselmesi
- Damarsal etmenler

- Serbest radikaller

Patogenezin anlaşılması için öncelikle GİB yükselişinin nedenlerini araştırmak gerekir.

GİB üst ve alt sınırı 10–21 mmHg olarak kabul edilse de günümüzde kesin sayısal bir tanımlamadan daha çok kişiye göre değişen ve optik sinir başında harabiyet oluşturmeyen hedef GİB değeri normal olarak kabul edilmektedir. Günlük GİB değişimi 3–6 mmHg kadardır. Sabahları genelde daha yüksektir. Plazma kortizol düzeyi burada etkili olabilir. Günlük GİB değişimi 10 mmHg ve üzerinde olduğu durumlarda glokom ihtimali yüksektir (9,10,18).

Hümör aköz dinamiği (HA): Hümör aközün saydam yapısı ile net görmeye katkısının yanında en önemli görevi lens ve kornea gibi avasküler yapıların beslenmesini sağlamak, ortamdaki metabolitleri ve toksik maddeleri uzaklaştırmak ve oluşturduğu basınç ile gözün doku bütünlüğünü devam ettirmektir. HA siliyer proseslerden devamlı olarak yapılıp arka kamaraya salgılanırken aynı oranda dış akım yolları ile gözü terk etmektedir. HA yapımında 3 mekanizma rol oynar. Aktif taşıma, ultrafiltrasyon, difüzyon. Metabolik olarak aktif olan pigmentsiz siliyer epitel hücreleri HA yapımında ana unsur oluşturmaktadır (17,27,28).

Normal insan gözünde aköz yapımı 2.75 ± 0.63 $\mu\text{l}/\text{dk}$ dır. Yapımda kadın/erkek arası fark yoktur. İleri yaşlarda HA yapımı % 30 azalır. HA yapımı gün içinde değişiklik göstermektedir. Geceleyin HA yapımı yaklaşık yarı yarıya azalmaktadır. Kan aköz bariyeri bozulduğunda, inflamasyonlu gözlerde, retina dekolmanında, tıkaçıcı karotis hastalığında ve genel anestezipler, karbonik anhidraz inhibitörleri, beta-blokörler veya bazı hipotansif ajanlar kullanımı ile HA yapımı azalır (29-33).

Na-K ATP'az pompa sistemi ile Na pigmentsiz siliyer epitel hücreleri arasındaki açıklıklardan arka kamaraya aktif olarak taşınır. Negatif elektrik yüklü iyonlar da Na'u takip ederek arka kamaraya geçerler. Bu iyonlar karbonik anhidraz enzimi ile ortaya çıkan bikarbonat ve Na'u takip eden Cl'dur. Bu şekilde pigmentsiz epitel hücreleri arasındaki boşluklarda ozmotik basınç yükselir ve hücreden arka kamaraya doğru sıvı taşınmasına yol açar. Bu aktif taşınmada glukoz, aminoasit, oksijen gibi temel maddeler yer almaz (17,28).

HA Dışakımı: Pupilla açıklığından ön kamaraya ulaşan HA ön kamarayı %80–90 oranında trabeküler sistemden terk ederken, %10–20 oranında uveoskleral ve uveo-vorteks sistemden gözü terk etmektedir.

Uveoskleral drenaj GİB düzeyinden bağımsızdır. Uveo-vorteks dışa akım oldukça sınırlıdır ve iris damarları, siliyer adele, ön koroidal damarlardan veziküler taşıma ile enerjiye bağlı olmadan meydana gelmektedir.

Aköz, siliyer adele bölgesinden suprasiliyer ve suprakoroidal boşluğa ulaşır. Konvansiyonel drenajda HA trabeküler ağ, Schlemm kanalı ve kollektör kanallar yolu ile episkleral venlere ve oradan sistemik dolaşıma geçmektedir. Bu sistem göz içi basıncının belli sınırlarda tutulmasını sağlamaktadır. Bunun sağlanabilmesinin yolu da konvansiyonel drenaj yollarının dışakıma karşı belli bir direncinin olması ile mümkündür. Geri akımı Schlemm kanalının iç duvar yapısı ve trabeküler sistem tek yönlü valv gibi çalışarak engellemektedir. Trabeküler sistemin endotel hücre tabakasının hücre artıklarını temizleyerek trabekülümün kapanmasını önleyecek fagositoz yeteneği vardır. Ayrıca HA'ün pıhtılaşmayı önleyici doku plazminojen aktivatörü içermesi de önemli bir koruyucu unsurdur.

Trabeküler ağ ve Schlemm kanalının birleşim yerine jukstakanaliküler doku adı verilir. Trabeküler endotel hücreleri, ara bağ dokusu ve Schlemm kanalı iç duvar endotel hücrelerinden oluşur. Schlemm kanalı iç duvar endotel hücreleri por ve vakuoller içerir, bunlar da transsellüler kanalları oluşturur. Bu hücre tabakasını geçen HA Schlemm kanalı içine ulaşır. Endotel hücreleri aköz dışakımına karşı direncin bir kısmını oluşturmaktadır (28,34,35).

PAAG'de kribriform tabakada Schlemm kanalı endotelinin hemen altında ekstrasellüler madde depolanması gözlenir. Bunlar elastin benzeri liflerin kılıflarından kaynaklanan plaklardır. Yaşlılık ve özellikle PAAG'de trabeküler lamel bazal membranının kalınlaştığı, trabeküler endotel hücrelerinin kaybolduğu ve kollajen demetlerin oluştuğu belirlenmiştir. Trabeküler lameller kalınlaştıkça aralarındaki boşluk daralır ve dışa akıma direnç artar. PAAG'de dev vakuollerin sayı ve büyüklüklerinin ve ekstrasellüler fagositozun azaldığı saptanmıştır. Normal kimselerde göz içi basıncı yaşla birlikte artarken bu durum ön kamara sıvısının yapımında azalma ile kontrol altına alınır (36,37).

Trabeküler ağdaki bu değişiklikler üç mekanizma ile açıklanır:

Anormal kortikosteroid metabolizması: Topikal steroid uygulaması sonrası göz içi basıncında yükselmenin genetik kökenli olduğu düşünülmektedir (38).

Göz içi basıncında kortikosteroid tedavisine başlandıktan 2–3 hafta sonra yükselme görülebilir ve genellikle steroidler kesildikten sonra göz içi basıncı normale döner.

Kortikosteroidler göz içi basıncını ön kamara sıvısı dışı akımını bozarak yükseltirler. Ön kamara sıvısı dışı akımının bozulmasında glikozaminoglikanların katabolizmalarının azalmasına bağlı olarak trabeküler ağda birikmelerinin, PGE2 ve PGF2 α gibi dışı akımı arttıran prostaglandin analoglarının sentezinin baskılanmasının ve yabancı cisimlerin trabeküler hücrelerce fagositozlarının inhibisyonunun etkili olabileceği bildirilmiştir (39,40).

Genel popülasyonda %5 olan steroid aşırı duyarlılığı PAAG olgularında %90'dır. Trabeküler ağ fonksiyonunun trabeküler ağdaki anormal metabolizma sonucu bozulduğu düşünülmektedir (9).

Anormal immün cevap: Bazı araştırmacılar glokomlu olgularda trabeküler ağda gamaglobulinlerin ve plazma hücrelerinin arttığını, ayrıca hastalarda antinükleer antikorların seviyesinin de daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (41).

Glokomlu hastalarda ön kamara sıvısında Ig G ve Ig A'nın yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (42).

Oksidatif değişiklikler: Günümüzde oksidatif değişiklikler hipotezi ağırlık kazanmaktadır. Oküler iskemi sonucunda oksidan maddelerin salındığı, bunların trabeküler ağ hücrelerinde patolojik değişikliklere yol açtığı ve dışı akım zorluğuna neden olduğu ileri sürülmektedir. Geliştirilen antioksidan ilaçlar ile bu bozuklukların önlenmesi amaçlanmaktadır (43).

HA dışı akımında endotelin ve nitrik oksit (NO) önemlidir. Endotelin trabeküler sistemin daralmasına ve GİB'in yükselmesine yol açar. cGMP / NO dışı akım artışına ve basıncın düşmesine neden olur. Bu siliyer adele ve trabeküler ağ hücreleri arasındaki dengenin ayarlanması ile olur. İnsanda dışı akım yollarında NO sentetaz aktivitesi mevcuttur. GİB'in uzun süre yüksek kalması halinde trabeküler hücrelerde "Fas activated apoptozis" mediyatörleri ortaya çıkmakta ve buna bağlı olarak trabeküler hücre apoptozisi oluşmaktadır (44).

Diğer etkenler: Bu üç etkenin dışında anormal adrenerjik kontrol gibi sorumlu tutulan çeşitli durumlar da bilinmekle birlikte PAAG'deki değişikliklerin etyolojisi henüz belirlenmemiştir.

PAAG' DA OPTİK SİNİRDE HASAR BÖLGESİ

Optik sinir ortalama 1 milyon retina ganglion hücre (RGH) aksonundan oluşur. Normal optik disk horizontal olarak 1.5mm, vertikal olarak 1.77 mm genişliktedir. Skleral kanaldan geçen optik sinir lifleri kanalın çapı ve sinir liflerinin volümü ile orantılı olarak papilla merkezinde fizyolojik çukurluğu oluştururlar. Normal fizyolojik çukurluğun optik diske oranı (c/d) 0,3'tür. Retinadan optik kanala geçen sinir lifleri değişik bir yapılanma oluşturur. Üst ve alt temporal yarıdan gelen lifler maküla çevresinden dolanarak üst ve alt bölgeden ark şeklinde papillaya ulaşırlar. Sinir lifleri papillaya girerken papillaya en yakın olan lifler en yüzeide ve santrale yakın, en uzak olan lifler ise en derinde ve periferde yer alır (17).

Glokomda optik sinir başındaki fizyolojik çukurluk genişleyerek çanaklaşma (cupping) gelişir ki bu özellik glokomu diğer anterior optik nöropatilerden ayırır. Cup/disk oranının 0,3'den ve iki göz arasında farkın 0,1'den fazla olması glokom şüphesini doğurur (45-47).

Erken glokomatöz bozukluğun ilk belirtisi retina sinir lifi tabakasıdır. Nöroretinal rim önce inferotemporal sonra superotemporal bölgede incelik ve oval şekilli bir çanaklaşma gelişir. Optik sinirin superior ve inferior kadrantlarının destek dokusunun daha zayıf ve daha az oluşu bu kadrantlardan geçen aksonların daha erken dönemde hasarlanmasını açıklar (48,49).

İnsanda ve deneysel hayvan modellerinde büyük çapa sahip aksonların hasara daha yatkın oldukları gösterilmiştir (50).

Bunu açıklamak iki şekilde mümkündür:

1) Geniş aksone sahip gangliyon hücrelerinin GİB artışına daha hassas olması.

2) Geniş aksone sahip gangliyon hücrelerinin etrafındaki destek dokusunun daha az ve zayıf olması. Ancak zamanla GİB artışı hem küçük hem de büyük aksonları etkileyecektir. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada (c/d) oranındaki her 0,1 oranlık artışın optik sinir aksonlarında ortalama % 10'luk bir azalmaya denk geldiği gösterilmiştir (51).

İlk yapılan araştırmalarda glokom hastalarında optik sinir akson azalmasının yanında gliyal dokuda da azalma olduğu öne sürölmüş ancak sonraki çalışmalarda yok olan nöral dokunun yerini kısmen gliyal dokunun doldurduğu ve bu yüzden optik diskteki glokomatöz değişikliklerin gliyal dokudan ziyade aksonlardaki azalmaya ait olduğu bilinmektedir (52).

Günümüzde sürmekte olan tartışmalarda son varılan sonuç glokomun değişik risk faktörleri sonucunda gelişen bir optik nöropati olduğudur (53).

Bu konuda geliştirilen teoriler şöyle açıklanabilir:

Mekanik hipotez: Bu hipoteze göre oküler hipertansiyon direkt olarak lamina kribrosada aksoplazmik akımı etkilemekte ve glokoma özğü değişikliklere neden olmaktadır.

Mekaniko-vasküler hipotez: Mekanikovasküler hipoteze göre göz içi basıncı optik sinirin laminer ve prelaminer bölgelerindeki küçük çaplı damarlarda ve bunlardan çıkan küçük koroidal damarlarda bir kompresyon oluşturmakta, otoregülasyon mekanizmalarında oluşan bir bozulma nedeni ile kan debisi azalarak ağrıya neden olan ve sinir dokusunda harabiyetle sonuçlanan bir iskemi ortaya çıkmaktadır (54).

Akson kaybının lamina kribrosanın en az bağ dokusu desteği olan optik sinir başı üst ve alt kadranlarında olması ve en fazla bozulma olan disklerde bile kan damarlarının kalan akson sayısına uygun oranda olması bu teoriyi destekler görünmektedir (55).

Vasküler hipotez: Vasküler hipoteze göre PAAG optik sinirdeki primer bir iskemik bozukluğa bağlıdır. Koroidal kanalların büyük kısmının oklüzyonu, geçirgen koroidal kanallarda büyük bir basınç farkı oluşturarak bu kanalların dilatasyonu ve üveal dokunun kalınlaşmasına yol açar. Koroidde kalınlaşma göz içi basıncında da artışa yol açar.

Diyabet, sistemik hipertansiyon, migren, soğuk el ve ayaklar gibi vazospastik hastalıkların glokomlu olgularda sık görülmesi vasküler hipotezi desteklemektedir. Diğer vasküler risk faktörlerinin varlığında noktürnal hipotansiyonun optik sinir başı kan akımını bozacağı ve glokomatöz optik nöropati gelişimine sebep olacağı düşünölmektedir (56,57).

OPTİK SİNİR BAŞI

Optik sinir başı anatomik olarak dört bölgeye ayrılır. Bunlar 1.Yüzey tabakası 2.Prelaminar tabaka 3.Lamina kribroza bölgesi 4.Retrolaminar bölge.

Yüzeyel tabakada sinir liflerine destek görevi yapan başlıca gliyal elemanlar astrositler iken, retrolaminar bölgede oligodendrositlerdir. Sinir lifleri lamina kribrozadan itibaren miyelinleşir ve çapı 3 mm'ye çıkar. Lamina kribroza skleranın elek şeklinde bir uzantısı olup retinal damarların geçişini sağlayan iki büyük sinir ve sinir lifi demetlerinin geçişini sağlayan çok sayıda deliklere sahiptir.

Optik sinir başının beslenmesi: Yüzey tabakası, santral retinal arterin dallarından çıkan radyal peripapiller kapillerlerden beslenir. Prelaminar ve lamina kribroza bölgesi, arka kısa siliyer arterin oluşturduğu Zinn-Haller halkasından ulaşan dallardan beslenir. Retrolaminar bölge ise santral retinal arter ve siliyer arterin pial dallarından beslenir (17).

Optik diskin venöz drenajı esas olarak santral retinal ven yoluylaadır. Bu ven, optik siniri göz küresinin yaklaşık 10 mm arkasından terk ederek oftalmik vene açılır. Prelaminar bölge koroidal vene de drene olur. Koroid ise vorteks venler yoluyla oftalmik ven ya da onun alt ve üst dalıyla birleşir. Oftalmik ven/venler üst orbital fissürden kemik orbitayı terk eder ve özellikle kavernoöz sinüs olmak üzere birkaç kraniyel sinüse ulaşır (17).

Optik nöropatide etkilenen bölgeler:

Glokomda görme alanı defektleri erken dönemden itibaren retina sinir lifi harabiyeti ile uyumludur. Glokomatöz hasar diskte olsa bile glokomatöz hasarın ilerlemesi ile RGH gövdesinde hasar devam eder. Lamina kribroza bölgesinde optik sinir hasarı, RGH hasarı ve ölümüne yol açar. Akson hasarı ile RGH ölümü arasında geçen süre uzundur.

Lamina Kribrosa Bölgesi: Glokom hasarının oluşmasında önemlidir. Yaşla birlikte tip 3 kollajen azalır, toplam kollajen miktarı ve kollajen çapraz bağları artar. Kollajen ve elastin artışı kribriiform tabakalarının sertleşmesine yol açar. Glikozaminoglikan yapının azalması koruyucu etkinin azalmasına neden olur. Sonuçta lamina kribroza bölgesi optik sinire daha kolay baskı yapan sert bir doku haline gelir.

RETİNA GANGLİYON HÜCRE ÖLÜM

MEKANİZMALARI

Glokomlu gözde GİB artışına bağlı olarak ortaya çıkan akson hasarı ‘excitatory = uyarıcı’ bir aminoasit olan glutamat artışına neden olur. Nöron kaybı ile ortama glutamat salınır. Glokomda taşıyıcı düzeyinin azalması ile de glutamat düzeyi yükselir. Bu artış NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) reseptörlerini aktive eder.

Nitrik oksit (NO) etkisi: NMDA reseptörlerinin aktive olması ile NO sentetaz enzimi aktive olur. NO bir mesaj mediyatörüdür ve retinal kan akımının düzenlenmesinde, HA yapımında görev almaktadır. NO serbest oksijen ile birleşir ve çok güçlü bir toksin olan peroksinitrit anyonlarını oluşturur. Bu da apoptozise yol açar. NO glokomda RGH ölümünde önemli bir mediyatördür.

Nörotrofik Faktörlerin Etkisi: Brain derived neurotrophic factor (BDNF) reseptörü olan Trk B retinada NO sentetaz ile aynı lokalizasyondadır. BDNF ile Trk B uyarımı aynı zamanda NO sentetaz enzimini de aktive etmektedir. Nörotrofik faktörler aksonal geri taşıma ile beyinden RGH’ye gelen yaşam sinyalleridir. Nöron hasarında aksonal nörotrofik faktör taşıması artar. Ancak akson basısı devam ettiği sürece beyinden RGH’ne ulaşan nörotrofik faktörlerde azalma olur. Bu durumda RGH’ye yaşam sinyalleri ulaşamaz ve hücre ölümü hızlanarak devam eder.

Apoptozis: NMDA reseptörlerinin glutamat tarafından aktive edilmesi, hücreler için enerji kaynağı olan mitokondrielerde NO artışına ve mitokondride serbest radikal süperoksit anyonu ve peroksinitrit oluşumuna yol açar. Bu aktivasyon apoptozis olarak isimlendirilen inflamasyonsuz hücre ölümünün başlangıcıdır. Apoptozis normal ortamda planlanmış hücre ölümü iken, glokomda erken aktive edilmiş olur. NMDA reseptörlerinin uyarılması kalsiyum yükselmesine ve kalsiyuma bağımlı hücre içi enzim sisteminin çalışmasına neden olur. Apoptozisteki kimyasal olaylar proteolitik enzimlerle ilişkilidir. NMDA reseptör uyarımı ile hücre içi kalsiyum artmakta, caspase sistemi aktive olmakta, hücre içi yıkım başlamaktadır.

-Bcl 2 gen ailesi mitokondriyal fonksiyonları düzenler ve zar geçirgenliğini ayarlar.

-Bax ve bad gen ailesi apoptozisi uyarıcı olarak çalışır.

-TNF ailesinden Fas ve TNFR 1 aktivasyonu ile hücreye ölüm sinyalleri ulaşır.

Glokomda erken dönemde sinir lifi harabiyeti ve ileri dönemde RGH ölümü tek bir mekanizma ile açıklanamayacak birçok faktörün rol oynadığı karmaşık olaylar dizisidir. Apoptozisin önlenmesi ve nöroprotektif yanıt için ilk unsur akson basısının azaltılması yani GİB'inin düşürülmesidir. Glokomda retrograd nörotrofik faktör akımının (BDNF) olmaması RGH ölümü için önemli bir nedendir. Bunun dışında NO sentetaz enzim inhibitörleri, ilave nörotrofik faktörler, caspase sistem inhibitörleri, NMDA reseptör antagonistleri gibi potansiyel nöroprotektif ajanlar araştırma safhasındadır (58-62).

Glokomda tedavinin primer amacı retina gangliyon hücre harabiyetini azaltmaktır. RGH kaybı yıllık 10 bin civarında olup 80 yaşında yaklaşık % 30'u kaybolmaktadır. GİB yüksekliği ve diğer faktörlerle kayıp daha da artar (63).

Asıl nöron koruma, GİB düşürücü etkiden bağımsız glokomatöz optik nöropatinin potansiyel tedavisidir. Amaç retina gangliyon hücrelerinin devamının sağlanmasıdır, bunun için nöron koruyucunun hedef dokuya yeterli oranda geçmesi gerekir. Şu anda müdahale edebildiğimiz tek risk faktörü GIB'dır. Bu da indirekt bir nöron koruma olarak değerlendirilebilir (64-66).

PAAG'NİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Parasempatometik ilaçlar (Kolinerjik ilaçlar)

Sempatometik ilaçlar

Beta blokerler

Hiperozmotik ilaçlar

Kalsiyum kanal blokerleri

Prostaglandin analogları

Karbonik Anhidraz inhibitörleri

PARASEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

Bu ilaçlar asetil kolin benzeri etki gösteren ilaçlardır (kolinerjik ilaçlar). Glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır.

Etki mekanizması: Siliyer kastaki muskarinik reseptörleri uyararak miyozis, skleral mahmuzun arkaya çekilmesi ve trabeküler ağın açılmasına yol açarlar. Böylece trabeküler dışa akımı artırır. Bu ilaçlar direkt ve indirekt etkili olmak üzere iki gruba ayrılırlar (67,68).

1-Direkt etkili parasempatomimetik ilaçlar: Muskarinik reseptörleri direkt uyarıcı ilaçlardır. Asetilkolin, pilokarpin, karbakol ve aseklidin bu gruptaki ilaçlardır. Pilokarpin glokom tedavisinde en çok kullanılan direkt etkili parasempatomimetik ilaçtır. Bu ilacın %2-4'lük damla formları, jel ve membran salınım formları piyasada bulunmaktadır.

2-İndirekt etkili parasempatomimetikler: Bu ilaçlar kolin esteraz enzimini inhibe ederek asetilkolin miktarını artırır. Böylece kolinerjik etki artar. Eserin (physostigmine), echotiopate (phosphaline iodide, echo), tosmelin (Demacarium Bromid, Humorsol) gibi ilaçlardır. Bu ilaçlar çok güçlü ve uzun etkili olduklarından ve yan etkilerinin fazla olmasından dolayı glokom tedavisinde fazla kullanılmazlar.

SEMPATOMİMETİK İLAÇLAR

Alfa ve Beta adrenerjik reseptörleri uyararak etki ederler. Hem ön kamara sıvısının yapımını azaltarak hem de trabeküler ve uveoskleral dışa akımı artırarak göz içi basıncını azaltırlar (69).

Bu grupta epinefrin, dipivefrine, apraklonidin, brimonidine, timoksamin, isoproterenol, salbutamol gibi ilaçlar bulunmaktadır.

Epinefrin (Adrenalin): Hem alfa, hem de beta reseptörleri uyarır, özellikle genç olgularda pilokarpinle kombine kullanılır.

Dipivefrine: Epinefrinin sentetik analogudur. Göz içi yayılımı epinefrinden çok daha yüksektir.

Apraklonidin: Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Yan etkilerinin biraz fazla olması ve sıklıkla allerjik reaksiyon oluşturabilmesi nedeniyle kronik tedavide tek ilaç olarak kullanımı fazla tercih edilmemektedir.

Brimonidine: Selektif α 2 agonisttir. Hümor aköz yapımını azaltarak ve uveaskleral dışa akımı artırarak etki etmektedir. Nöron koruma etkiye sahip olduğu da ifade edilmektedir. Allerjik reaksiyonu daha az olmasına rağmen hastalarda halsizlik ve ağız kuruluğu yapıcı etkisi vardır. Çocuklarda apne etkisi yapabilir (18).

BETA BLOKERLER

1967 yılından beri glokom tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Etkilerinin siliyer cismin pigmentsiz epitelindeki beta-2 reseptörlerini bloke ederek yaptıkları tahmin edilmektedir (7,70).

1- Nonselektif Beta Blokerler

Beta-1 ve beta-2 reseptörlerini bloke ederler. Timolol, levabunolol, alprenolol, nadolol, oxyprenolol, pindolol, propranolol, sotalol.

2- Selektif Beta Blokerler

Sadece beta-1 reseptörleri bloke ederler. Betaksolol, atenolol, metoprolol, proctolol.

3- İntrinsik Sempatomimetik Aktiviteli (İSA) Beta Blokerler

Bu ilaçlar reseptörleri bloke ederken minimal uyarıya yol açarlar. Bu nedenle yan etkileri daha azdır. Carteolol, acebutolol, celiprolol, eponolol, oxyprenolol, pindolol.

Timolol

Beta blokerlerin prototipidir. Non selektif blokerdir; % 0.25- 0.50 konsantrasyonlarda kullanılır; 2 saatte etkisi maksimuma ulaşır; 12-24 saat devam eder. Günde iki kez kullanılır. Tedaviye başlandığında timolol ön kamara sıvısı yapımını %40 azaltır. Daha sonra bu etkisi bir miktar azalabilir (71).

Timolol'un oküler ve sistemik bazı yan etkileri vardır. Özellikle yaşlı, kardiovasküler problemi olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır (72).

Betaxolol

Selektif beta-1 reseptör blokeridir. Ön kamara sıvısının yapımını azaltarak etkili olur. Dışa akımı etkilemez. Betaxolol %0.25 ve %0.50 lik konsantrasyonlarda kullanılır, % 0.25'lik formu daha az lokal ve sistemik yan etkiye sahiptir. Betaxolol'un göz içi basıncını düşürücü etkisi, timolol'den daha azdır. Buna karşılık görme alanını timolol'den daha iyi koruduğu bildirilmektedir. Optik sinir başı kan akımını artırarak bu etkiyi yaptığı bildirilmektedir (73).

Betaxolol beta-1 selektif olduğundan özellikle tıkaçıcı akciğer hastalıklarında kullanımı tercih edilir.

Carteolol

Carteolol intrinsik sempatomimetik aktiviteye sahip bir beta blokerdir. Sistemik yan etkileri diğer beta blokerlerden daha azdır. Plazma lipidlerine anlamlı bir etkisi yoktur; %1 ve %2 lik konsantrasyonları vardır. Günde iki kez kullanılır.

Levobunolol

Nonselektif beta blokerdir. Uzun etkilidir. Gözyaşı üzerine diğer ilaçlardan daha az etkilidir. Kuru göz sendromlarında daha rahat kullanılabilir.

HİPEROZMOTİKLER

Hiperozmotikler plazma ozmolaritesini yükselterek retina ve uveadaki damar yatağındaki suyun sistemik dolaşıma geçmesini sağlarlar. Bu işlem ozmotik denge sağlanana kadar devam eder. Hiperozmotiklerin ayrıca hipotalamustaki ozmoreseptörlerin uyarılması ile ön kamara sıvısı yapımını azalttığı da bildirilmektedir. Ayrıca hiperozmotiklerin intravenöz kullanımında kan-aköz bariyerinde ve siliyer cismin pigmentsiz epitelinde harabiyete neden olduğu sanılmaktadır.

Gliserol %50'lik solüsyonlar şeklinde 1,5–5 ml/kg/gün dozunda ağız yolu ile kullanılır; 30 dakikada etkisi başlayıp, 2–3 saat kadar etkisi devam eder. Diyabetiklerde kullanımı sakıncalıdır (74).

İsosorbide %45'lik solüsyonları 1,5–4 mg/kg dozunda oral kullanılır. Kalori değeri gliserolden az olduğundan diyabetiklerde kullanılabilir.

Etil alkol 1–1,8 ml/kg dozunda kullanılır. Antidiüretik hormonu inhibe ederek diürezisi artırır ve ozmotik basınç artışına yol açar.

Mannitol, hiperozmotikler içerisinde en çok tercih edilen ilaçtır; %20' lik konsantrasyonları 2,5–7 ml/kg dozunda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Etkisi 15–30 dakikada başlar, 60 dakikada maksimuma ulaşır ve 6 saatte sona erer. Metabolize edilmeden idrarla atılır. En önemli yan etkisi dehidratasyondur (74).

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Hücre membranında hücre içine kalsiyum akımını engelleyerek damar direncini düşürürler ve vazospazmı önlerler. Dışa akımı ve optik sinir kan akımını arttıırırlar (75).

Verapamil, diltiazem ve nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri glokomda yeni kullanıma girmiştir. Verapamilin özellikle normotansif glokomlu olgularda görme alanı kaybını önlediği bildirilmektedir (75).

KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

Karbonik anhidrazı inhibe ederek hümor aköz yapımını azaltırlar, ayrıca diüretik etkiye de sahiptirler. Sülfanamid bileşiği olan bu grup ilaçlardan ilk sentez edilen acetazolamide (diazomide) tablet formudur. Maksimum etki 2.saatte başlar ve yaklaşık 6-12 saat etkilidir. İntravenöz kullanılan 500mg.lık Diamox ampullerin etkisi 15 dakikada başlar, 30 dakikada maksimuma erişir.

Sistemik KAI'nin en sık görülen yan etkisi K⁺ kaybına bağlı olarak gelişen parestetik şikayetlerdir. Bu nedenle düşük doz verilse dahi beraberinde mutlaka K⁺ replasman yapılmalıdır Bundan başka allerjik deri döküntüleri, metabolik asidoza bağlı nefrolitiasis, mental yetmezlik, letarji, depresyon, iştahsızlık, kilo kaybı, libido azalması, empotans, tat duyu bozukluğu, serum ürik asid artışı, gut artriti, hemorajik gastrit ve en ağır olanı da mortalite oranı %50'lere ulaşan aplastik anemi ve pansitopenidir. Bu nedenlerden dolayı sistemik KAI'leri geçici bir dönem için kullanılırlar.

Lokal kullanılabilen formları dorzolamide (Trusopt %2) ve brinzolamide (Azopt %1) dir. Oldukca iyi tolere edilen topikal KAI'leri monoterapi veya kombine tedavide de GİB etkin bir şekilde düşürmektedir. En sık gözlenen lokal yan etkiler yanma, batma, ağızda acı tad, atopik dermatit, allerjik konjonktivit konjonktival hiperemi ve endotel sayısı sınırdan olan olgularda korneal dekompanyasyondur (17,76,77).

PROSTAGLANDİN ANALOGLARI

Prostaglandin analogları gözde konjonktiva, siliyer cisim, iris ve trabeküler dokuda üretilip hücre dışı lokal hormonlar olarak görev yaparlar.

PG'ler yüksek konsantrasyonlarda GİB'i yükseltebilir ve gözde inflamasyona neden olurlar. Düşük dozlarda ise aközün uveoskleral dışa akımını arttırarak GİB' i düşürürler. İntraoküler inflamasyonda üretimleri artar, bu ortaya çıkan oküler hipotoniyi açıklar.

Monoterapideki etkinlikleri, kullanım kolaylığı ve tek doz kullanılması, yaşam kalitesini etkilememeleri nedeniyle PG'ler monoterapide en çok kullanılan ajanlardır. Diurnal GİB değerlerini daha etkin kontrol altında tutarlar. Latanoprost (1992), Unoprostone (1993), Bimatoprost (1997) ve Travoprost (1999) klinik kullanıma girmiştir (17,78).

PG'lerin en sık görülen yan etkileri, konjonktival hiperemidir. En önemli yan etki ise iris pigmentasyonundaki artıştır; bu %10-%20 hastada görülür. PG'lerin

neden olduğu iris pigmentasyonu, ilaç kesildikten sonra yıllarca devam eder ve böyle irislerde görece bir oküler sempatik yetmezlik olabilir. İriste pigmentasyon artışı, melanositlerden melanin sentezinin artışına bağlıdır. İrisin rengi pigmentasyon riski ile ilişkilidir. Mavi gözlerde % 10–20 iken açık kahve, mavi-yeşil ve iki tonlu gözlerde %60'a kadar yükselir.

PG kullanımı kirpiklerde uzamaya yol açar, göz kapaklarında da geri dönüşümlü pigmentasyon yapabilir. PG kullanımına bağlı gelişen nadir bilateral optik disk ödemi olguları bildirilmiştir. Afakik ve arka kapsülü yırtılmış psödo fak hastalarda kistoid makula ödemi görülebilir. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda PG'ler, herpes simpleks keratitinin nüksünü ve ağırlığını arttırmıştır. Sınırlı sayıda olgu ile insanlarda yapılan çalışmalarda da PG'lerin herpes simpleks keratitini indükleyebildiği görülmüştür (79,80).

PGler, intraoküler cerrahiden 3–4 gün önce kesilmelidir, 1 ay sonra tekrar başlanabilir.

Latanoprost (Xalatan®)

Prostaglandin F_{2α} analogudur. Ön ilaçtır; korneadan penetre olurken hidrolize olup biyolojik olarak aktivite kazanır. Siliyer kas ve iris sifinkter kasında PGF_{2α} ve latanoprost için yüksek oranda bağlanma bölgesi olduğu görülmüştür. PG'ler siliyer kastaki reseptöre bağlanarak uveoskleral dışa akımı uzun süreli arttırarak %25–35 oranında GİB düşüşü sağlar. Uveoskleral akımın artış mekanizması tam bilinmemektedir. Siliyer kasın gevşemesi ve siliyer kas lifleri arasından ekstraselüler materyal kaybı şeklinde iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Aközün uveoskleral yolla dışa akımını arttıran latanoprost, trabeküler akımı arttıran ve de aköz üretimini azaltan ajanlarla additif etkiye sahiptir; %0.005'lik solüsyon şeklinde kullanılır.

Etkisi 1. saatte pik yapar ve 24 saat devam eder. Günde iki kez %0.005'lik latanoprost ile sadece akşam tek doz %0.005'lik latanoprost karşılaştırılmış ve akşam yatarken tek doz latanoprostun günde iki kez damlatılması kadar, bazı yayınlarda da daha fazla etkili olduğu sonucuna varılmıştır (17,78,79).

Latanoprostun önemli bir üstünlüğü, gece GİB'de meydana gelen noktürnal hipotansiyonu önlemesidir. Uyku esnasında oküler perfüzyonun düşmesine bağlı glokomatöz hasar gelişimi ciddi bir sorundur. Özellikle normal tansiyonlu glokomda gece ilerleyen optik disk hasarını önleyebilir.

Hipotansif etkinliği arttırmak ve damlattıktan hemen sonra ortaya çıkan konjonktiva hiperemisinin daha iyi tolere edilebilmesi için gece kullanılır. Sağlanan GİB düşüşünün diürnal varyasyon göstermemesi, tek doz uygulanması ve kardiopulmoner yan etkilerinin olmayışı avantajlarıdır (81,82).

İsopropil Unoproston (Rescula®)

Prostaglandin F_{2α} analogudur. Korneal esterazlarla hidrolize olur. Prostaglandin analoglarının aksine FP ve EP (PG reseptörleri) reseptörlerine etki etmez ve bu reseptörlerin uyarılmasıyla oluşan yan etkiler gözlenmez. GİB düşüşünü uveaskleral ve trabeküler dışa akımı artırarak sağlar. Endotelin-1 reseptör antagonisti olduğu için vazodilatatördür. Nöron koruyucu özelliği vardır; %0.12'lik formu GİB'i başlangıç değere göre ortalama 3,3 mmHg azaltır; günde 2 defa kullanılır. Sistemik ve oküler yan etkiler azdır. İris hiperpigmentasyonu yapmaz (82).

Travoprost (Travatan®)

Prostaglandin F_{2α} analogu olup, FP reseptörleri için seçicidir. İki saat içinde etkinliği başlar, 12 saatte maksimum düzeye ulaşır. Travoprost %0.004, PAAG ve oküler hipertansiyonda akşamları bir kez damlatıldığında GİB' nı başlangıç değere göre ortalama 7–8 mmHg düşürür. Uveoskleral akımı uzun süre artırır, günde 1 defa damlatılır. Bu ilacın latanoprostta bir üstünlüğü ise soğuk zincire gerek duyulmamasıdır. Oküler yan etkileri latanoprostta benzer (17,78,82).

Bimatoprost (Lumigan®)

Bu ilaç prostamidin sentetik bir analogudur. İlaç %0,3'lük konsantrasyonda kullanılmaktadır, diğer benzer ilaçlar gibi potent bir GİB düşürücü ajandır, dışa akımı arttırmaktadır. Bununla birlikte PG reseptörlerini kullanmamaktadır. Onun yerine prostamid reseptörleri kullanılmaktadır. Latanoprostta göre bir diğer avantajı soğuk zincire ihtiyaç duymamasıdır. Yan etkileri diğer prostaglandin analogları ile benzerdir (17,78, 82,80).

APOPTOZİS VE GLOKOM

Apoptozis, hasta ve gerekmeyen hücrelerin, kontrollü ve aktif bir mekanizma ile çevre hücrelere zarar vermeden ortadan kaldırılması mekanizmasıdır. Yunanca bir terim olan apoptozis “düşmek, ayrılmak” anlamına gelir. Bu aktif hücre ölümü ilk kez 1972'de tanımlanmıştır. Apoptozis embriyogenezin, normal gelişmenin ve bazı

hastalıkların progresyonunun önemli bir unsurudur. Hücrenin bir bakıma intiharı anlamına gelir. Yakın zamanda apoptotik hücre ölümü glokom, retinitis pigmentosa, keratokonus, retinoblastom gibi birçok göz hastalığının patogeneğinde tanımlanmıştır (83).

Apoptozis varlığını belirleyen 5 ana morfolojik aşama vardır. İlk olarak, hücreler mikrovillus ve kontakt bölgeleri gibi yüzey oluşumlarını kaybederler ve komşu hücrelerden ayrılmaya başlarlar. Daha sonra, hücre hacmi azalır ve organeller küçülerek hücre zarına bağlı cisimler oluştururlar (apoptotik cisimcikler). Bu aşamada organel bütünlükleri korunur. Bunu takiben, nükleer kromatin düzgün olarak parçalanır ve nükleer zarın altında yoğunlaşır. Son olarak, apoptotik hücre komşu hücreler tarafından fagosite edilir. Hücrelerin toplu şekilde ziyade tek tek ölmesi, aktif protein sentezi gerektirmesi, fagositoz sırasında proteolitik enzimlerin ortama yayılmaması, hücre zarının ve organellerin bütünlüklerinin korunması ve inflamatuvar bir yanıt oluşmaması apoptozisi nekrozdan ayıran en önemli özelliklerdir. Her ne kadar apoptozis fizyolojik durumlardaki hücre ölümü ise de bazı patolojik etkenlerle de gerçekleşebilir (83,84).

Hücrede apoptozise yol açacak tek bir mekanizma yoktur. Ancak pek çok hücre tipinde erken apoptozis aşamasında sitoplazmada iyonize kalsiyumun arttığı izlenmiştir. En önemli biyokimyasal özellik endojen endonükleaz enziminin aktivasyonu ve DNA'nın kırılmasıdır. Endonükleaz enzimi DNA'yı 200 baz çiftlik parçalara ayırır. Bu kırılmalar jel elektroforezde merdiven paterninin oluşmasına neden olur. Nekrozda çok sayıda endonükleaz aktive olduğu için DNA düzensiz olarak parçalanır ve merdiven paterni oluşmaz.

Apoptozis sırasında transglutaminaz aktivitesi artar ve apoptozise giden hücrenin zarı değişikliğe uğrayarak proteolize rezistan hale gelir. Hücre içi çapraz bağların artması ile hücre içeriği dışarıya çıkmaz ve inflamatuvar yanıt oluşmaz. Değişen zar yapısı çevre hücrelerin apoptotik hücreyi tanınmasına olanak verir ve bu hücreler fagosite edilir (83-85).

Apoptozisin belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında

1. Morfolojik görüntüleme yöntemleri
2. İmmunohistokimyasal yöntemler
3. Biyokimyasal yöntemler
4. İmmunolojik yöntemler

5. Moleküler biyoloji yöntemleri bulunmaktadır.

Morfolojik görüntüleme yöntemleri arasında; ışık mikroskopisi, elektron mikroskopisi ve faz kontrast mikroskopisi yer alır. Işık mikroskopisinde hematoksilen ve giemsa boyama yöntemleri kullanılır. Elektron mikroskopisi ile değerlendirme apoptozis de görülen morfolojik değişikliklerin iyi gözleendiği bir yöntemdir. Faz kontrast mikroskopisi kullanım alanı hücrelerin kültür ortamında büyütüldüğü çalışmalardır.

Histokimyasal yöntemler arasında; aneksin V yöntemi, TUNEL yöntemi, kaspaz-3 yöntemi yer alır. Aneksin V yönteminde, normal hücrelerde hücre zarının sitoplazmik yüzünde bulunan fosfatidilserinin apoptotik hücrelerde, hücre zarının dış yüzüne transloke olmasından faydalanılmaktadır. TUNEL yöntemi, DNA kırıklarının in situ olarak tanınmasını sağladığı için hücre kültürlerinde ve doku kesitlerinde çok duyarlı bir testtir. Çalışmalarda testin sensitivitesi % 60-90 aralığında, spesifitesi %87 olarak belirtilmekte, nekrotik hücre ölümünün indüklenmesi ile spesifitenin %70'lere düştüğü belirtilmektedir.

Biyokimyasal yöntemler arasında; agaroz jel elektroforez yöntemi, western blotting yöntemi, flow sitometri yöntemi yer alır. Agaroz jel elektroforezi, DNA kırıklarının gösterilebildiği bir yöntemdir. Western blotting yardımıyla apoptozise özgü bazı proteinlerin eksprese olup olmadıklarının (bcl-2) ya da kırılıp kırılmadıklarının (kaspaz-3) saptanması mümkündür. Flow sitometri yardımıyla floresan bir madde ile işaretlenmiş antikor kullanılarak apoptozisde eksprese olduğu bilinen herhangi bir hücre yüzey proteininin saptanması mümkündür.

İmmunolojik yöntemler ELISA, Fluorimetrik yöntemlerini içerir. ELISA ile gerek kültürü yapılmış hücre gruplarında gerekse insan plazmasında DNA fragmentasyonunu tesbit etmek mümkündür. Fluorimetrik yöntem kültürü yapılmış hücrelerde kaspaz aktivitesinin tayin edilmesinde kullanılan bir yöntemdir.

DNA microarray ise moleküler biyoloji yöntemidir. Teknolojisi henüz çok yeni ve pahalı bir yöntemdir. Kısa bir süre içerisinde binlerce genin ekspresyon derecelerinin (mRNA'larının) ve apoptozise özgü hücre yüzey ölüm reseptörlerinin ekspresyon durumları hakkında geniş bilgi edinme olanağı sunmaktadır (86). Apoptozisi uyaran etkenler; hücre hasarı ve anormalliği (iskemi, toksik ajanlar, radyasyon, yaşlılık, neoplaziler), trofik faktörlerin geri çekilmesi, eksternal aktivatörler (glukokortikoidler, viral enfeksiyonlar) olarak sayılabilir (86,87).

Apoptozise neden olan genler arasında c-myc, p53, Bax, Bad, Bcl-Xs, c-Fos, c-jun sayılabilir. Apoptozisi inhibe eden genler ise; Bcl-2, Bcl-x1, Mcl-1, c-Abl ve Rb' den oluşur. Özellikle hücre içi Bcl-2/Bax oranı hücrenin apoptozise gidip gitmeyeceğine karar verme açısından önemlidir. Bax fazla ise apoptozise gider, Bcl-2 fazla ise apoptozis inhibe olur (83).

Glokomla bağlı nöropatide gangliyon hücrelerinin apoptozisinin olduğunu gösteren deneysel çalışmalar vardır. Bunun dışında Levin ve arkadaşları (88-90) iskemik optik nöropatili bir hastanın optik sinirini incelemiş ve gangliyon hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü tesbit etmişlerdir. Pek çok uyaran gangliyon hücrelerinde apoptozise neden olabilir.

Glokomda anterograd ve retrograd akımın azalması ya da durması buna neden olabilir. Böyle bir azalma büyüme faktörlerinin gangliyon hücrelerine girişini engelleyebilir. Ekzojen beyin kaynaklı büyüme faktörünün verilmesi, optik sinir kesisi sonrasında gangliyon hücrelerinin hayatta kalma zamanını artırmıştır (89,91,92).

Ayrıca iskemi ve glutamat gibi bazı eksitotoksinlerin ortamda oluşu apoptozise neden olabilir. Buna paralel olarak Dreyer ve arkadaşları (93,94) glokomlu hastaların vitreusunda glutamatın arttığını göstermişlerdir. Hücre kültüründe, glutamatın, glokomdakine benzer şekilde selektif olarak büyük gangliyon hücrelerinde ölüme yol açması bu hipotezleri desteklemektedir.

Birçok hastalığın patogeneğinde, apoptozisin kısmen veya büyük oranda payı bulunmaktadır. Apoptozisin modülasyonu, hastalığın önlenmesi veya tedavisinin mümkün olabileceği akla gelmektedir. Apoptozis regülasyonunda görev alan pozitif ve negatif etkili moleküllerin keşfi ile yeni tedavi hedefleri ortaya çıkmıştır. Bunlar intihar reseptörlerinin bloke edilmesi, pseudokaspazlar, kaspaz inhibitörleri ve apoptozis ilişkili gen ekspresyonunun düzenlenmesini içermektedir. Apoptozis fazlalığından kaynaklanan göz hastalıklarında, genel antiapoptotik molekül olan CoQ₁₀ ve Bcl-2 ekspresyonunu artıran anti-sense oligonükleotidler üzerinde durulmaktadır. CoQ₁₀, nun keratektomi sonrası korneal 'haze'in önlenmesi, ayrıca glokom ve diğer retinal hastalıklardaki etkisi araştırılmaktadır. Bcl-2 ekspresyonunu artırarak apoptozisi engelleyen anti-sense oligonükleotidlerin özellikle büyüme faktörü eksikliğinde gerçekleşen nöronal hücre ölümlerindeki kullanımı araştırılmaktadır (95,96).

Bazı yazarlar hastalıkların patogenezinin, tek başına apoptozis ya da nekroz olarak ayırlamayacağını, her iki hücre ölüm mekanizmasının ortak olarak işe karıştığını belirtmektedir. Tedavi olarak geliştirilen bir ilaç eğer hücre ölüm mekanizmalarından sadece birine etki ederse hücrenin diğer ölüm modeline geçeceği, ideal tedavi stratejisinin çok yönlü olması gerektiği belirtilmektedir. Antimisin A (mitokondri respiratuar zincir-3 kompleks inhibitörü) uygulanmış hücreler, hem apoptozisin hem de nekrozun morfolojik ve biyokimyasal özelliklerini göstermekte olup “aponekrozis” olarak adlandırılmaktadır. Bu hücrelere kaspaz-3 inhibitörü verildiğinde ise nekroz bulguları ön plana çıkmaktadır. Apoptotik ölümlerin hücre içi tetikçiliğini yapan kaspaz enzimleri ile daha çok nekrotik hücre ölümlerinde işe karışan kalpain ve katepsin gibi enzimler arasında geri bildirim ilişkisi olduğu, sadece apoptozisin bloke edilmesi ile nekrotik ölümün ve diğer yeni tarif edilen hücre ölüm şekillerinin ağırlaştırılabileceği üzerinde durulmaktadır (97).

Sonuç olarak, apoptozis oftalmolojide birçok hastalığın etiyopatogenezinde yer almaktadır. Oftalmolojideki bu hastalıkların patogenezinin aydınlatılması gelecekte hastalıklara spesifik yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde rol oynayabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde yetiştirilen 60 adet Wistar cinsi albino erkek rat çalışmaya dahil edildi. Ratların ağırlığı ortalama 300–350 gram arasında idi. Ratlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde sirkadiyen ritme uygun olarak, 23°C oda ısısında, kafesler içinde, sürekli serbest yem ve su verilmek suretiyle beslendi. Ratlara 50mg/kg ketamin, 5mg/kg xylazine intraperitoneal olarak enjekte edilerek anestezi sağlandı ve derin anestezi olması için intraperitoneal enjeksiyondan 8 dakika sonra topikal %1'lik proparacaine hydrochloride damlatılarak operasyon uygulandı. Tüm hayvanların sağ gözüne operasyon yapıldı. Limbus hizasında nazal kadran hariç diğer 3 kadranı da içine alacak şekilde vasküler ark ve episkleral venler disposable oftalmik koterle koterize edildi ve operasyon sonrasında gözler SF'le yıkanıp, antibiyotikli damla tatbik edildi. Operasyonun hemen öncesinde ve operasyondan hemen sonra GİB'ları Tonopen XL (Medtronic Solan Tonopen XL applanation tonometer) ile ölçüldü. Hata payı % 5'in altında olan ortalama 10 ölçüm alındı ve kaydedildi.

Ratlar randomize olarak beş gruba ayrıldı. Enflamasyon gelişen 10 ve anestezi komplikasyonu olarak ya da laboratuvar koşullarındaki olumsuzluklardan dolayı ölen 14 rat olmak üzere toplam 24 rat çalışmadan çıkarıldı.

Grupların ilaç uygulama şeması şu şekilde düzenlendi:

1.grup: koterizasyon uygulanan ve ilaç tedavisi verilmeyen grup (n=6)

2. grup: koterizasyon uygulanan ve latanoprost (Xalatan®, Pfizer) ile tedavi edilen grup (n=8)
3. grup: koterizasyon uygulanan ve brimonidin (Alphagan®; Allergan) ile tedavi edilen grup (n=6)
4. grup: koterizasyon uygulanan ve dorzolamid (Trusopt®; MSD) ile tedavi edilen grup (n=9)
5. grup: koterizasyon uygulanan ve betaxolol (Betoptic®, Alcon) ile tedavi edilen grup (n=7)

İlaç tedavileri operasyondan hemen sonra başlandı ve enükleasyon zamanına kadar devam edildi. Latanoprost saat 18.00 da tek damla, brimonidin saat 8.00 ve 18.00 da birer damla, dorzolamid saat 8.00, 13.00 ve 18.00 da birer damla, betaxolol saat 8.00 ve 18.00 da birer damla olarak uygulandı. Ratların 1 ay boyunca haftalık GİB'leri ölçüldü ve kaydedildi. Ölçümler saat 10.00 ve 14.00 arasında yapıldı. Operasyondan önce ve sonra, birinci haftada, ikinci haftada, üçüncü haftada, dördüncü haftada ölçülen GİB'leri kaydedildi. Dördüncü hafta sonunda araştırmadaki 36 adet Wistar albino erkek rat Xylazine (50mg/kg canlı ağırlık) ketamin (15mg/kg canlı ağırlık) ile derin genel anestezi yapıldıktan sonra Lystenon ile solunum kasları deprese edilerek sakrifiye edildi. Tüm deneyler Helsinki deklarasyonuna ve hayvan bakım, kullanım temelleri klavuzuna göre uygun şekilde yapıldı. Ratların sağ ve sol gözleri uygun teknikle enükle edilerek %10'luk formaldehid ile 24 saat tespit edildi. Tespit sonrası lensleri çıkarılan gözler dorso-ventral pozisyonda trimlendi, 24 saat yıkamaya alındı. Daha sonra yıkanan dokular dereceli alkoller, metil benzoat ve benzollerden sonra paraplast içinde bloklandı.

TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl Transferase biotin-dUTP Nick End Labeling) tekniği ile boyanmak üzere bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon işleminden sonra kesitler Proteinaz-K çalışma solüsyonu (10–20 mg/ml, 10mM Tris/HCL içinde Ph=7,4–8) ile 15 dakika oda ısısında bekletildi. İki

kez PBS ile yıkandıktan sonra örnek üzerine TUNEL reaksiyon karışımı eklendi ve nemli karanlık ortamda 37°C ısıda 60 dk. inkübe edildi. Üç kez PBS ile yıkandıktan sonra kesitler converter-POD ile 37°C ısıda 30 dakika nemli ortamda inkübe edildi. Tekrar üç kez PBS ile yıkandıktan sonra DAB substrat ile 15–25°C ısıda 10 dakika muamele edilen kesitler, Gill'in hematoksileni ile 1 dakika zıt boyanıp alkoller ve ksilen'den geçirilip kapatılarak ışık mikroskopta incelenmeye hazır hale getirildi. TUNEL pozitif hücrelerin sayımları mikroskopta 100 objektif büyütmesi ve kare taksimathı oküler mikrometrik lam kullanılarak gerçekleştirildi. Her grubun tüm hayvanlarında bir kesit üzerinde en az 10 farklı sahada TUNEL pozitif hücreler belirlendi ve her bir örnek için retinanın 0,5 mm² lik alanındaki hücre sayıları hesaplandı. Sayım işlemleri tamamlandıktan sonra gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel önemlilik kontrolleri yapıldı. TUNEL pozitif hücre sayısının gruplara göre değişimleri arasında farklılık bulunup bulunmadığı nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Farklılığın önemliliği ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Sonuçlar, medyan (ortanca) ve dağılım aralığı ile verildi.

Göz içi basınçlarının haftalara göre değişimleri arasında farklılık bulunup bulunmadığı ise nonparametrik testlerden Friedman testi ile belirlendi. Farklılığın önemliliği ise Wilcoxon T testi ile analiz edildi. Göz içi basınçlarının gruplara göre değişimleri arasında farklılık bulunup bulunmadığı nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi ile belirlendi. Farklılığın önemliliği ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Sonuçlar, medyan (ortanca) ve dağılım aralığı ile verildi.

GİB ile apoptotik hücre sayıları arasındaki korelasyon, Spearman korelasyon analizi testi ile yapıldı. Tüm testlerde, anlamlılık derecesi, $p \leq 0.05$ olacak şekilde belirlendi.

BULGULAR

Koterizasyon öncesinde 5 grupta bazal değerleri oluşturacak ilk göz içi basınç ölçümleri yapıldı.

Grupların bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$; Kruskal –Wallis testi).

GİB değerleri

Koterizasyondan hemen sonraki bulgular:

Tüm gruplarda koterizasyon yapıldı ve koterizasyonun hemen sonrasında yapılan ölçüm sonuçları değerlendirildi. Tüm gruplarda koterizasyonun hemen sonrasında GİB'in koterizasyon öncesi değerlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

($p<0.05$; Kruskal-Wallis testi) (Tablo1).

Tablo 1. Grupların operasyon öncesi ve sonrası GİB ortalaması.

	İlk ölçüm (Medyan±range)	Operasyon sonrası (Medyan± range)	Birinci hafta (Medyan ±range)	İkinci hafta (Medyan±range)	Üçüncü hafta (Medyan±range)	Dördüncü Hafta (Medyan±range)
Grup1	9.12 (9.0-14.50)	19.60 (15.9-23.07)	12.50 (10.44- 15.40)	14.87 (10.71-18.60)	10.53 (5.12-21.87)	16.71 (11.70-21.50)
Grup 2	11.10 (10.10-14.10)	26.60 (21.16-30.23)	14.15 (9.77- 16.10)	17.85 (12.22-23.40)	19.35 (5.57-23.0)	*12.14 (10.5-16.62)
Grup 3	9.89 (6.40-12.22)	25.56 (21.0-33.69)	12.78 (6.11- 19.75)	19.31 (10.7-29.0)	20.88 (16.66-24.42)	14.49 (9.87-15.90)
Grup 4	10.75 (10.2-18.0)	29.20 (21.90- 45.57)	12.20 (9.40- 24.90)	18.0 (14.0-21.75)	20.75 (14.75-25.28)	13.77 (12.0-19.55)
Grup 5	14.40 (7.11-18.0)	27.60 (15.84- 40.37)	18.33 (12.66- 22.0)	15.50 (10.77-21.77)	19.33 (13.0-34.42)	13.0 (10.33-17.77)

*p=0.014 (Grup 1/Grup2)

Gruplar, kendi aralarında karşılaştırıldığında koterizasyonun hemen sonrasındaki GİB basınç artışı, birinci grupta diğer gruplara göre daha azdı (p<0.05; Mann Whitney-U testi).

Birinci hafta:

Birinci hafta sonuçları incelendiğinde tüm gruplardaki değerler, koterizasyon öncesi değerlere göre anlamlı derecede yüksek seviyelerde kalmaya devam etti. Bununla birlikte gruplar kendi aralarında kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05; Kruskal-Wallis testi).

İkinci hafta:

İkinci hafta sonuçları incelendiğinde tüm gruplardaki değerler, koterizasyon öncesi değerlere göre anlamlı derecede yüksek seviyelerde kalmaya devam etti.

Gruplar arasında, GİB değerleri açısından anlamlı bir fark görülmedi. ($p>0.05$; Kruskal-Wallis testi).

Üçüncü hafta:

Üçüncü hafta sonuçları incelendiğinde tüm gruplardaki değerler, koterizasyon öncesi değerlere göre anlamlı derecede yüksek seviyelerde kalmaya devam etti.

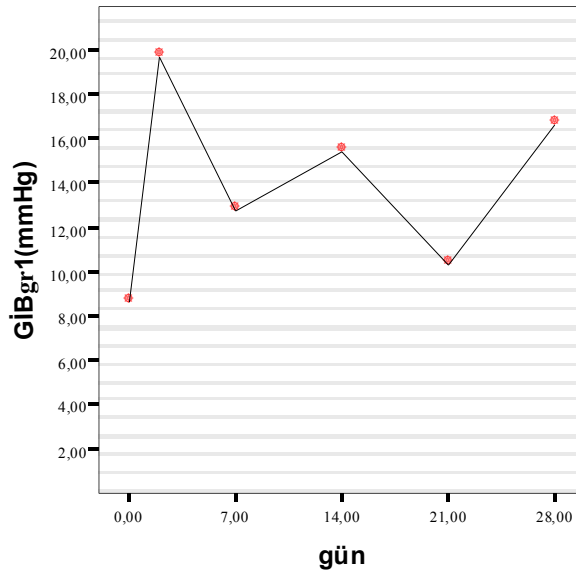
Gruplar arasında, GİB değerleri açısından anlamlı bir fark görülmedi. ($p>0.05$; Kruskal-Wallis testi).

Dördüncü hafta:

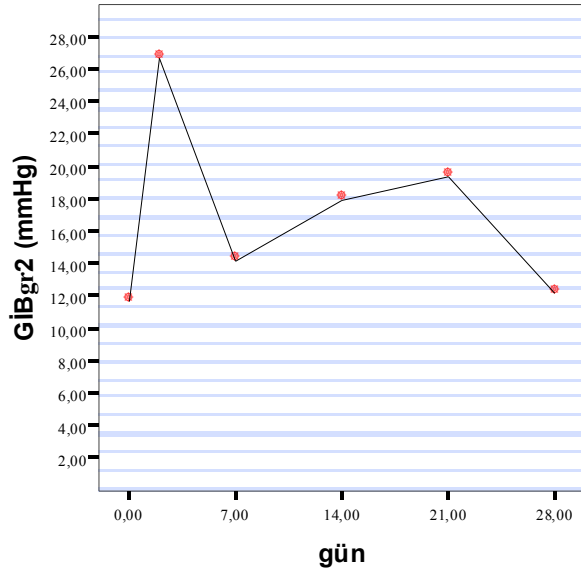
Dördüncü hafta sonuçları incelendiğinde tüm gruplardaki değerler, koterizasyon öncesi değerlere göre anlamlı derecede yüksek seviyelerde kalmaya devam etti.

Gruplar arasında kıyaslama yapıldığında , 2. grubun GİB değerleri (medyan=12.14; range=10.5-16.62), birinci gruba göre (medyan=16.71; range=11.70-21.50) anlamlı derecede düşük bulundu $p<0.05$).

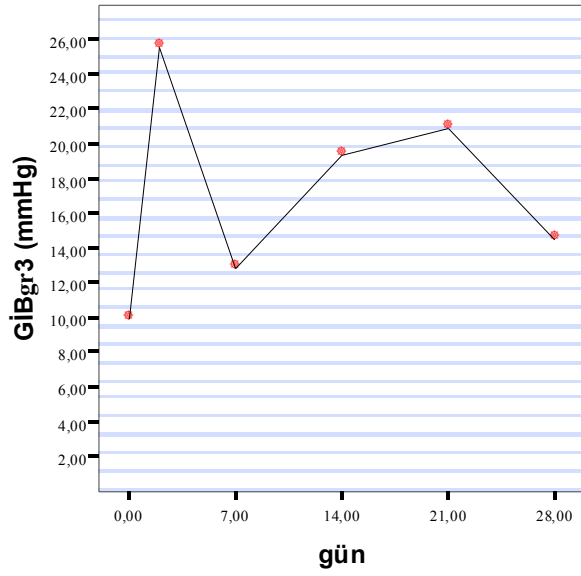
Diğer gruplarda herhangi bir anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 1).



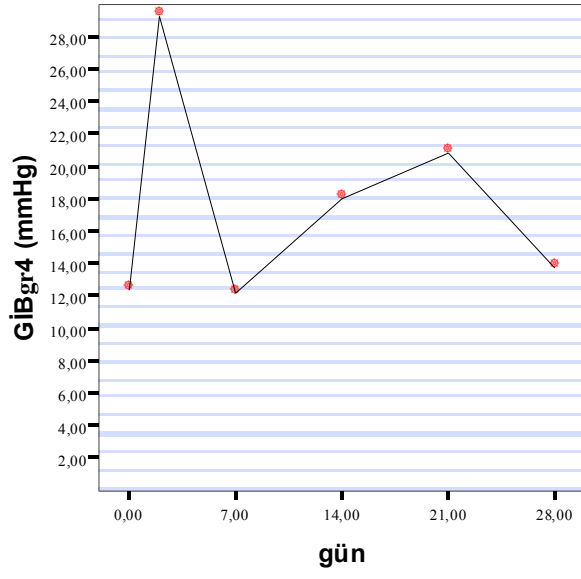
Grafik 1 (1. grubun zamana göre GİB değişimi)



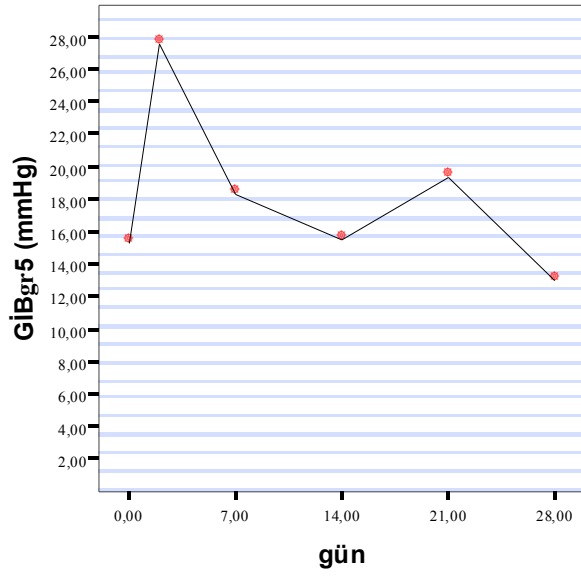
Grafik 2 (2. grubun zamana göre GİB değışimi)



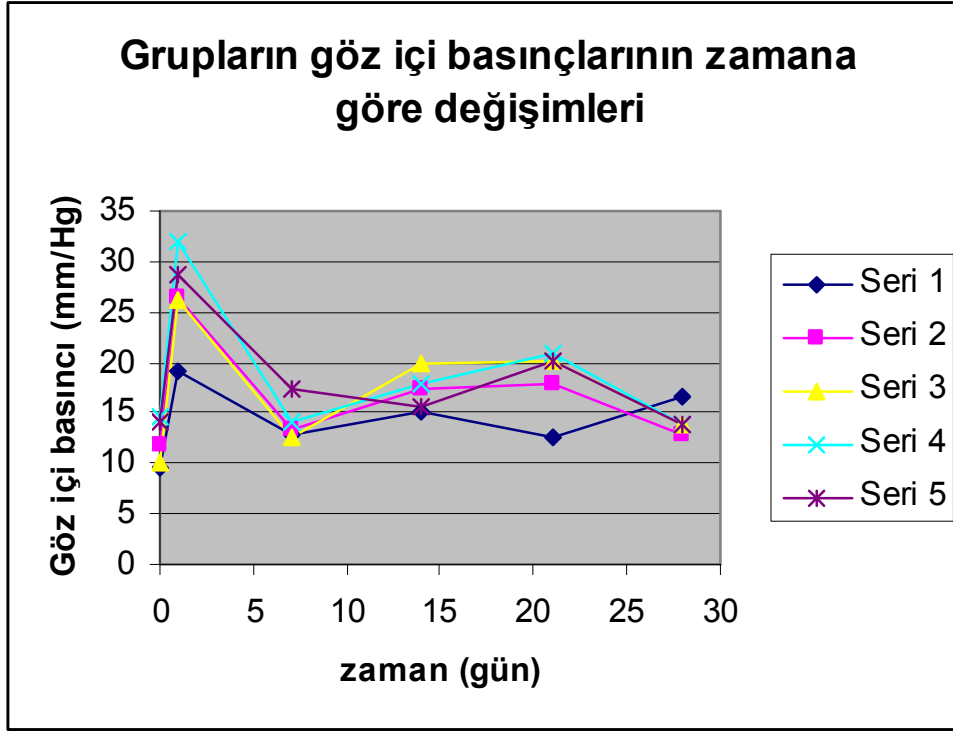
Grafik 3 (3. grubun zamana göre GİB değışimi)



Grafik 4 (4. grubun zamana göre GİB değışimi)



Grafik 5 (5. grubun zamana göre GİB değışimi)



Grafik 6 (Grupların zamana göre GİB değişimleri)

(Seriler =Gruplar)

Histopatolojik değerlendirme:

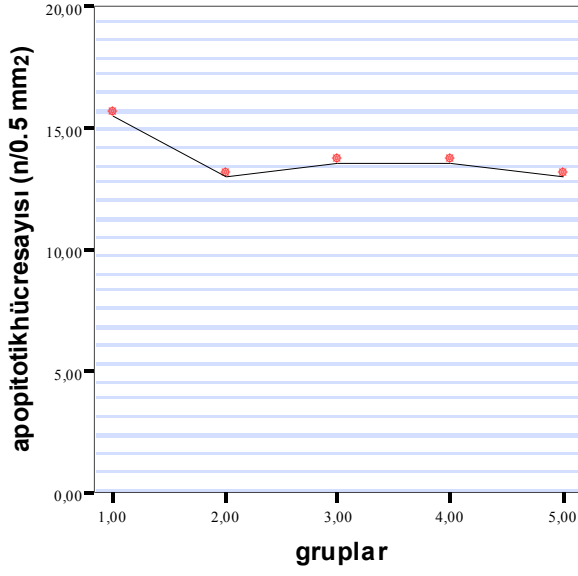
Dördüncü hafta sonunda TUNEL tekniği ile yapılan hücre sayımlarına göre gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı.

Buna göre, glokom oluşturulan ancak ilaç uygulanmayan gruba ait apoptotik hücre sayısının diğer gruplardan anlamlı derecede farklı olduğu görüldü ($p < 0.05$; Mann Whitney U). İlaç uygulanan gruplar arasında apoptotik hücre sayıları açısından anlamlı bir farklılık görülmedi.

Tablo 2

APOPTOTİK HÜCRE SAYISI (n/0.5mm²)

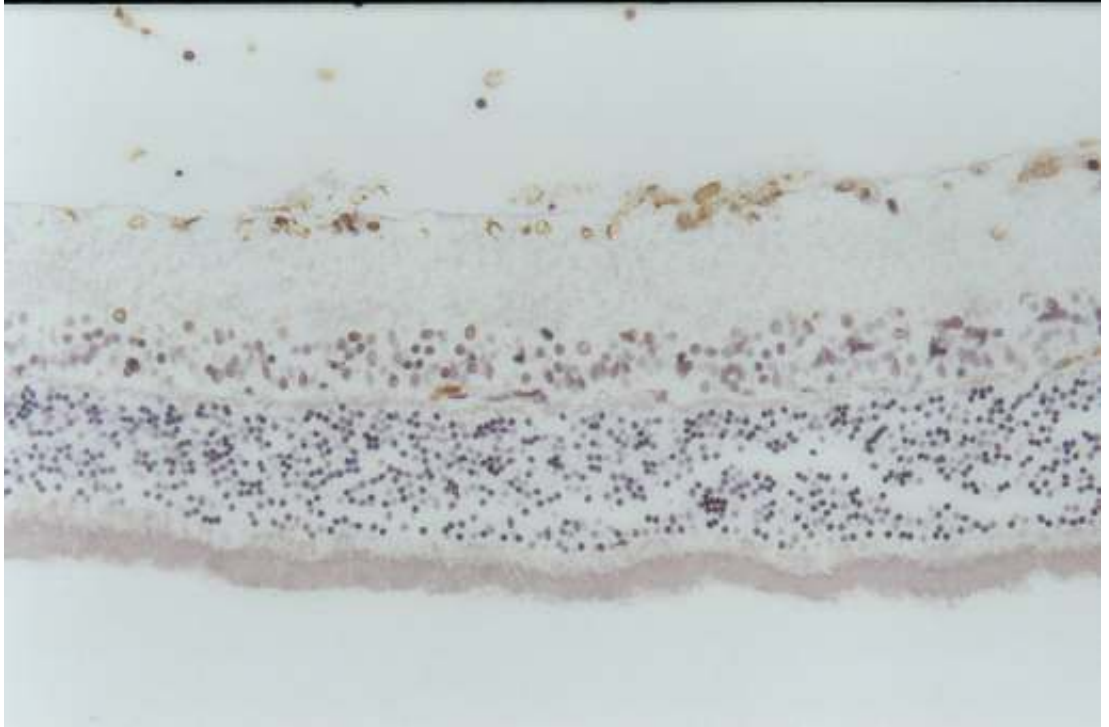
GRUPLAR	ORTANCA	± DAĞILIM ARALIĞI
1,00	15.50	14-29
2,00	13.00	11-17
3,00	13.50	10-16
4,00	13.50	12-15
5,00	13.00	10-14



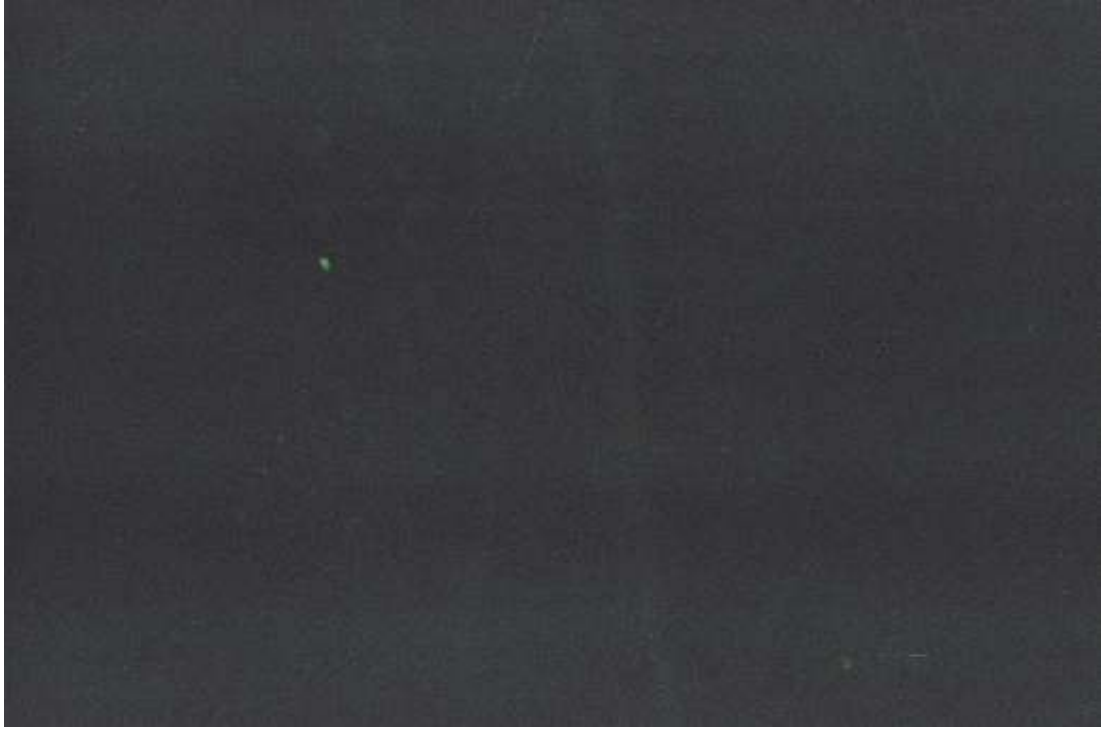
Grafik 7: Apoptotik hücrelerin gruplara göre dağılımı

Grupların 4. hafta göz içi basınçları ile apoptotik hücre sayıları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=0.271$; $p>0.05$; Spearman testi).

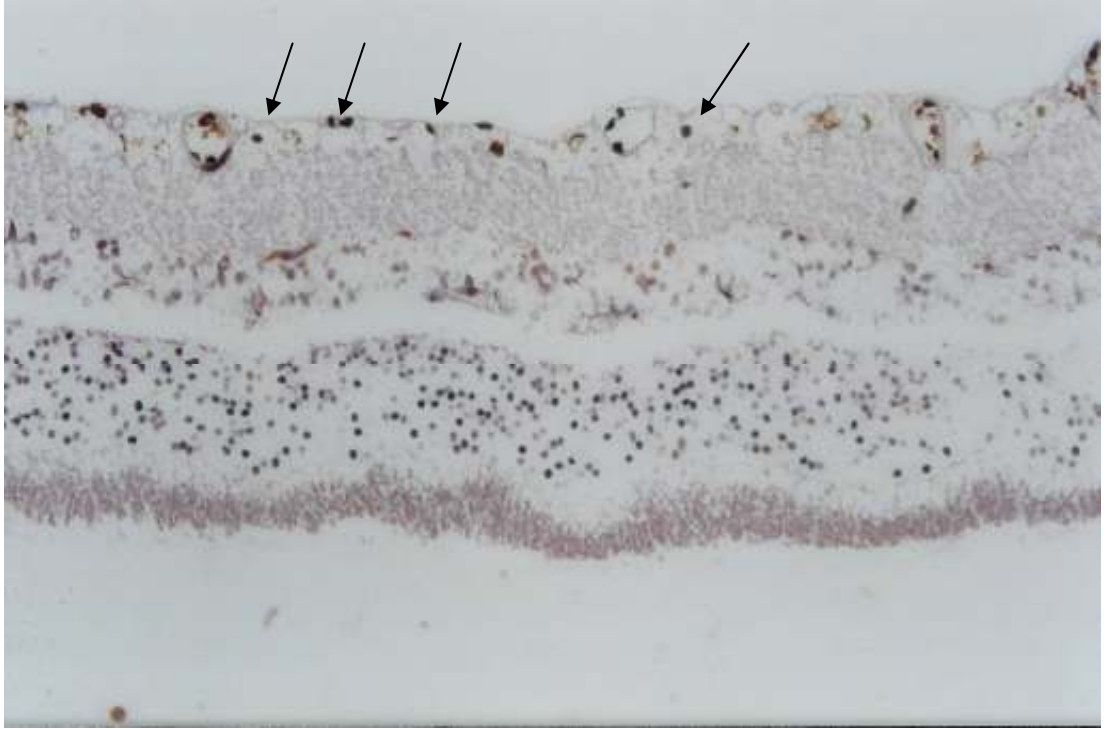
Gruplara ait apoptotik hücre boyanma örnekleri, Şekil 1-9 arasında görülmektedir.



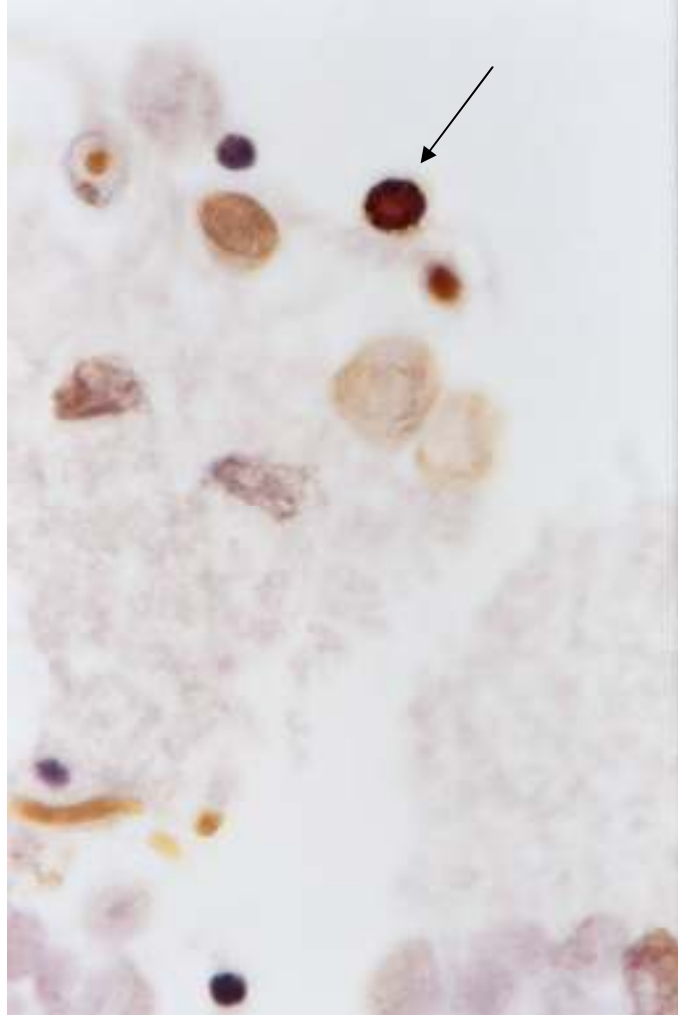
Şekil 1: Herhangi bir işlem uygulanmamış ratlarda yapılan kontrol boyaması (TUNEL, X20).



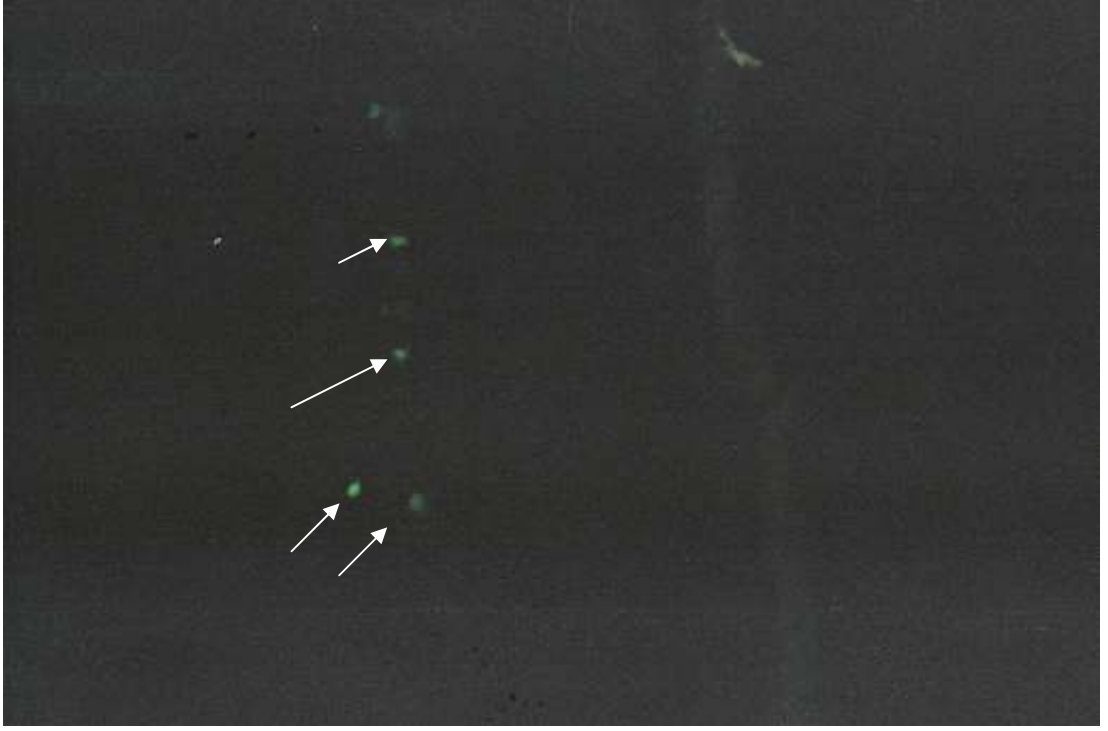
Şekil 2: Herhangi bir işlem uygulanmamış ratlarda yapılan kontrol boyaması, immün floresans tekniği, X20



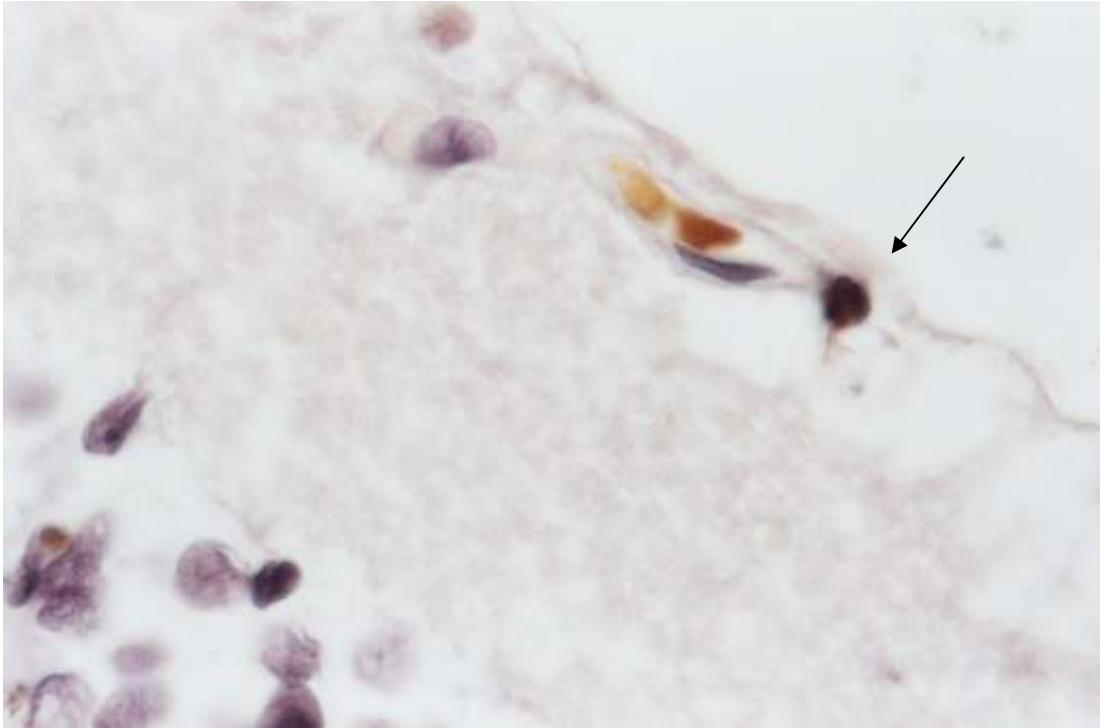
Şekil 3: Grup 1 (Koterizasyon sonrası GİB arttırılmış ancak herhangi bir ilaç uygulanmamış) retinalardan alınan kesitlerde apoptotik hücreler (siyah oklar, TUNEL, X20).



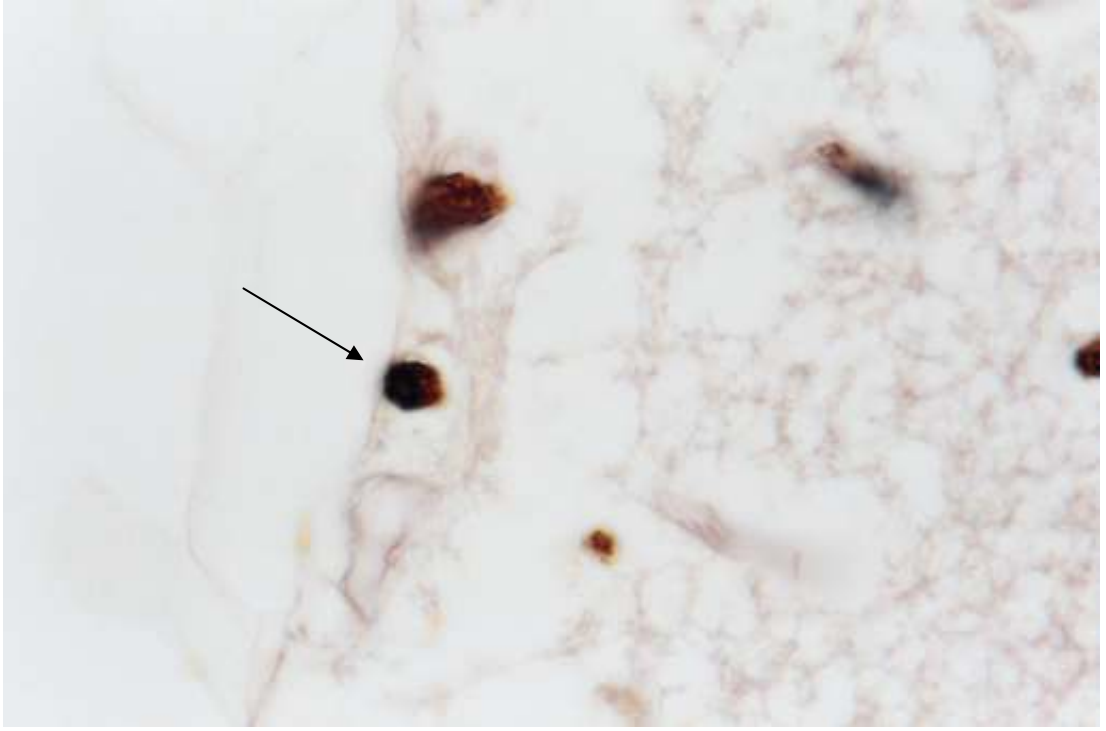
Şekil 4: Grup 1 deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü (siyah ok, TUNEL, X100).



Şekil 5: Grup 1 deki apoptotik hücrelerin immün floresans görüntüsü (beyaz oklar, X20)



Şekil 6: Grup 2 deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü (siyah ok, TUNEL, X100).



Şekil 7: Grup 3 deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü (siyah ok, TUNEL, X100).



Şekil 8: Grup 4 deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü (siyah ok, TUNEL, X100).



Şekil 9: Grup 5 deki apoptotik hücrelerin detaylı görüntüsü (siyah ok, TUNEL, X100).

TARTIŞMA

PAAG en sık görülen glokom tipidir ve dünyadaki körlük sebepleri arasında ikinci sırada yer alır. Glokomun optik sinirin anatomik hasarına, optik diskte çukurlaşmaya, retina gangliyon hücrelerinde kayıba ve görme alanında fonksiyonel kayıplara neden olduğu bilinmektedir (98).

Glokomda retina gangliyon hücre tabakasındaki azalmanın, yüksek GİB'nin sinir lifleri üzerinde oluşturduğu iskemi nedeniyle olduğu, genel olarak kabul görmüş bir kanıdır; bununla beraber RGH'deki azalma ve eş zamanlı olan sinir aksonlarındaki bozulmanın, hücre içi elektrolit dengesizliğine, gliyal hücrelerin fagositozuna, aksonlardaki retrograd beslenmenin blokajına bağlı olabileceği de öne sürülmektedir. Sinir hücrelerinin nörotrofinlerin azalması sonucu "programlanmış hücre ölümü" olan "apoptozis" yolu ile öldüğü bilinmektedir. Bu bilgi ışığında glokomatöz gözlerdeki RGH'lerinin de bu tür bir apoptozis sonucu azaldığı düşünülmektedir (99).

Her şeye rağmen glokomun patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış ve buna bağlı olarak kesin tedavisi belirlenememiştir ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir (98).

İnsan glokomunda major risk faktörünün GİB seviyesi olduğu bilinmektedir; dolayısıyla apoptozis ile ilgili araştırmalarda tercihan RGH'lerini öldüren ancak oküler yapıya ve retinaya zarar vermeyecek şekilde göz içi basıncı yükseltilecek deneysel modeller oluşturulmalıdır. Göz içi basıncının artırılarak RGH kaybının değerlendirilmesinde maymunlar, ratlar, tavşanlar, fareler, köpekler kullanılabilir (100).

Fare ve ratlar diğer memelilere göre kontrolü kolay ve maliyeti ucuz hayvanlardır. Daha da önemlisi bu hayvanların gözleri yapısal özellikleri bakımından insan gözüne oldukça benzerlik göstermektedir. Trabeküler ağ, Schlemm kanalı, siliyer cisim ve retina vaskülarizasyonu insan gözüne benzer yapıdadır (98). Tüm bu nedenlerden dolayı bu çalışmada tekrarlanabilirliği yüksek, insan glokomuna benzer glokom modeli oluşturulabilen ratlar kullanıldı. Ancak bu çalışmada ratların 10'u enflamasyon gelişiminden dolayı, 14'ü anesteziye bağlı nedenlerden ve laboratuvar koşullarından öldüğü için çalışmaya dahil edilemedi ve böylelikle başlangıçtaki ratların %40'ı çalışmadan çıkarılmak zorunda kalındı. Uluslararası etik kurulları, son zamanlarda, hayvan deneylerinde kullanılacak deney hayvan sayısının mümkün olduğunca minimize edilmesi yönünde görüş bildirmektedir. Bununla birlikte, bundan sonra yapılacak benzer çalışmalarda, başlangıç denek sayısının hedeflenen denek sayısının yaklaşık 1,5 katı olmasının sonuçlar açısından daha uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Ratlarda GİB, episkleral ven (ESV) koterizasyonu, translimbal fotokoagülasyon, limbal yoldan ESV'e hipertonic salin enjeksiyonu, ayrıca ön kamaraya çini mürekkebi, hyaluronik asit, latex mikrosfer, mikrosfer+hidroksipropilmetil selüloz (HPM) karışımı enjeksiyonu gibi yöntemler kullanılarak artırılabilir (100–105).

Levkovitch-Vebin ve arkadaşlarının (100) çalışmasına göre, translimbal laser fotokoagülasyon yöntemi, uygulaması kolay ve kısa sürede çok sayıda hayvana müdahale edilebilme imkanı olan bir yöntemdir. Laser ve biyomikroskop kullanımı konusunda eğitilmiş kişiler yöntemi izleyerek kısa sürede translimbal fotokoagülasyonu uygulayabilmektedirler. Diod ya da sürekli dalga lazeri ile uygulanması, translimbal fotokoagülasyon yönteminin dezavantajıdır. Bu araştırmacılara göre translimbal fotokoagülasyon yöntemi salin enjeksiyonu ve ven koterizasyonuna göre daha kolay bir yöntemdir.

Salin enjeksiyon modeli Morrison (103) tarafından tanımlanmıştır; daha masraflı bir yöntemdir. İyi bir cam pipet ve uygun kanülasyon tekniği ile birlikte mükemmel bir mikrocerrahi beceri gerektirir.

Birçok çalışmada episkleral ven koterizasyonu ile ratlarda başarılı bir şekilde GİB artışı sağlanmıştır. Yapılan bir çalışmada ratlarda iki veya üç veni koterize ederek elde edilen modellerin, PAAG oluşturmada mükemmel, ucuz ve

tekrarlanabilen bir metod olduğu belirtilmiştir. Bu alışmada GİB yksekliliğinin yaklaşık üç ay devam ettiği görülmüştür (104). Episkleral ven koterizasyonu modeli, minimal cerrahi aletler, mikroskop ya da lup gerektirmektedir. Ratlarda episkleral venin anatomik varyasyonları ve cerrahi sınırları iyi bilinmelidir; belirli bir öğrenme krv (eğrisi) ne ulaşıldıktan sonra tekrarlanabilir sonuçlar elde edilebilmektedir (100).

Urcola ve arkadaşları (101),  episkleral venin koterizasyonu, n kamaraya latex mikrosfer enjeksiyonu, n kamaraya mikrosfer+hidroksiropilmetil selüloz enjeksiyonu ytemlerini karşılaştırmış ve üç metod arasında GİB yüksekliliği ve RGH kaybı acısından anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir.

Domuzlar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada araştırmacılar episkleral ven koterizasyonu, n kamaraya latex mikrosfer enjeksiyonu, n kamaraya mikrosfer +hidroksiropilmetil selüloz enjeksiyonu ytemlerini karşılaştırmışlar, episkleral ven koterizasyonunun GİB yükseltilmesinde ve bu seviyede uzun süre kalmasını sağlamada güvenilir bir metod olduğunu belirtmişlerdir (106).

Çalışmamızda ketamin ve xylazin ile uyutulan ratların GİB'leri, pilli oftalmik koterle  ESV koterize edilerek başarılı bir şekilde yükseltilmiştir. Uygun koterizasyon tekniği ile ilgili mevcut yayınlara başvuruldu; ayrıca metodolojik bilginin arttırılması amacıyla konuyla ilgili daha önce benzer çalışma yapan yurtiçi-yurtdışı oftalmologlardan ve E.. Veteriner Fakültesinden yardım alındı. Koterizasyondan önce ve koterizasyondan 5 dk. sonra ratların GİB'ler ölçüldü. Tüm deneklerin GİB'lerin koterizasyon ile ortalama iki katına kadar yükseltildiği tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda ketamin ve xylazine ratların anesteziinde sıkça kullanılmıştır. Jia ve arkadaşları (107), yaptıkları çalışmada bu ajanların GİB'de anlamlı bir değişiklik yapmadığını göstermiştir. Çalışmamızda gerek ilaçsız kontroller, gerekse ilaç uygulanan ratlara tamamen aynı anestezi karışım ve dozaj uygulanmıştır.

Yine alışmamızda, literatürle uygun dozda anestezi verilmesine rağmen 14 rat solunum arresti ya da izlem sresinde laboratuvardan kaynaklanan olumsuz koşullar sonucu kaybedilmiştir. Araştırma laboratuvarlarında denek hayvanlarının monitorizasyonu yöntemlerinin iyileştirilmesi ile bu tür kayıplar minimale indirilebilir.

Literatürde GİB ölçümü için; tonopen, pnömotometre, kanülasyon tekniğinin kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur (108,109).

Tonopen®, kullanımı kolay, öğrenme körvü hızlı, denek hayvanları tarafından iyi tolere edilebilen, taşınabilir, pratik bir cihazdır ve birçok araştırmacı tarafından ratlarda GİB ölçme modellerinde tercih edilmiştir (109).

Bu çalışmada Tonopen, GİB ölçümünde başarılı olarak kullanıldı. Özellikle tonopenin ince uçlu olması ratlarda kolay kullanılmasını sağladı. Hata payı %5'in altında olan 10 ölçümün ortalaması alındı. Böylece daha güvenilir sonuçlar elde edildi.

Ratlarda GİB sirkadiyen ritimle değişiklik göstermektedir. Ratlarda GİB akşam-karanlıkta yüksek, sabah-aydınlıkta düşüktür (110).

Çalışmamızda ışığın sonucu etkileyebilecek etkilerini kaldırmak için diüurnal paterne uygun olarak ışık ritmi ayarlanmıştır. Tüm ratlar 12 saat karanlıkta 12 saat aydınlıkta tutuldu. Günışığının deneysel rat modellerinde retina üzerindeki etkileri araştırılmış, ratlardaki fotoreseptörlerde herhangi bir hasar görülmemiştir (111). Bununla beraber, çalışmada kullanılan albino ratlar ışık toksisitesine daha duyarlı olabilir. Tüm bu değişimler göz önüne alınarak, bu çalışmada haftalık GİB'ları her defasında oda ışığı koşullarında ve sabah saat 10.00–12.00 arasında ölçülmüştür.

Üç hafta GİB yüksekliği, birçok araştırmacıya göre RGH kaybı açısından yeterli görülmektedir. Bu tür çalışmalarda ikinci bir girişimle GİB artışı devamlılığı sağlanabilir. Fakat korneal dekompanzasyon oluşma riski yüksektir. Çalışmalarda GİB arttırdıktan bir gün sonra bile RGH hasarının başladığı gösterilmiştir. Üç hafta GİB yüksekliğinin kronik modele uygunluğu tartışılabilir, ancak ratların ortalama yaşam süresinin yaklaşık iki yıl olduğu düşünülürse, 3 haftalık süre bu modelde azımsanacak bir zaman dilimi değildir (100). Başka bir çalışmada GİB artışından 20 saat sonra RGH kaybı tespit edilmiştir ve sonrasında bu kayıp devam etmiştir. Aynı çalışmada 3. haftada %14.5, onuncu haftada %41 RGH kaybı tespit edilmiştir (104). Çalışmamızda ratlarda 4 hafta GİB yüksek tutularak RGH kaybı oluşturulması hedeflendi. Tüm gruplarda izlem süresince GİB değerleri, bazal değer üzerinde seyretti.

Gangliyon hücrelerinin spontan ya da glokomda apoptozis yoluyla öldüğü bilinmektedir. Bu konu hakkındaki bilgilerimizin çoğu maymunlarda oluşturulan deneysel glokom çalışmalarına dayanmaktadır. Literatürdeki ilk modelde ışık ve

elektron mikroskobu kullanılarak RGH apoptozisinin nasıl oluştuğu gösterilmiştir (112).

Deneysel glokomda oluşan apoptozis konusunda daha fazla deliller gangliyon hücreindeki DNA fragmanlarının hesaplanması sonucu elde edilmiştir. Maymunlar üzerinde yapılan bir çalışmada, deneysel glokom oluşturulan gözde kontrol grubundan 10 kat daha fazla apoptotik gangliyon hücresi tespit edilmiştir (1).

Apoptozis modellerinde histopatolojik inceleme yöntemi olarak (TUNEL) boyama tekniği kullanılmaktadır ve son çalışmalarda GİB yükseltilmiş ratlarda TUNEL bulguları apoptotik RGH ölümünü desteklemektedir. Gross ve arkadaşlarının (98) yaptığı çalışmada, gangliyon hücre tabakasında, GİB yüksek gözlerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha çok sayıda TUNEL pozitif hücreler görülmüştür. Bu çalışmada ilginç olarak, santral retina ile karşılaştırıldığında periferik retinada daha fazla TUNEL pozitif hücre olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, literatürle uyumlu şekilde kontrol grubunda daha fazla olmak üzere tüm gruplarda TUNEL metodu ile apoptozis gösterilmiştir (Şekiller 1-9).

Glokomun neden olduğu görme kaybı, RGH'leri ve aksonlarının dejenerasyonunun bir sonucudur. Yüksek GİB'in bu hastalık prosesindeki risk faktörlerinden biri olduğu saptanmış olsa da dejenerasyon mekanizması belirsizdir. GİB kontrolüne rağmen, glokomlu gözlerde sürekli olan görme kaybı, nöroprotektif tedavi ihtiyacını öne çıkarmaktadır (103,113).

Glokomda etkin nöroprotektif tedavinin belirlenmesi için son zamanlarda yapılan hayvan deneylerinin sayısı artmıştır. Bu çalışmalarda çeşitli antiglokomatöz ilaçların apoptozis üzerine olan etkileri ilgi odağını oluşturmuştur.

Bir çalışmada, kronik oküler hipertansiyon oluşturulan rat modelinde GİB yaklaşık iki katına çıkarılmış ve iki ay süre ile takip edilmiştir. Brimonidin ve timolol, GİB yükseldikten sonra uygulanmış ve tedaviye üç hafta devam edilmiştir. Sonuçta GİB artışı ile birlikte, gangliyon hücrelerinde zamana bağlı bir kayıp görülmüştür. Üç hafta yüksek GİB'den sonra kontrol ratlarındaki gangliyon hücre kaybı $33 \pm 3\%$ bulunmuş iken günde 1mg/kg brimonidin kullanıldığında gangliyon hücre kaybının $15 \pm 2\%$ olduğu görülmüştür. Retina gangliyon hücre kaybı açısından Timolol ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu çalışma, brimonidinin oküler hipotansiyon etkisinden bağımsız olan nöroprotektif aktivitesinin olduğunu göstermektedir. (114). Gao ve arkadaşlarının (115) yaptığı bir

çalışmada brimonidinin optik sinirde ezilme harabiyetini takiben RGH'leri için nöroprotektif olduğu ileri sürülmüştür. İntravitreal tek doz düşük konsantrasyonda brimonidin, enjeksiyondan iki gün sonra BDNF(+) olan RGH sayısı, brimonidin konsantrasyonuna bağlı olarak, kontroller ile kıyaslandığında %55'den %166 çıktığını göstermişler. Bu sonuçlar brimonidinin nöroproteksiyonuna RGH'deki BDNF up-regülasyonun aracılık ettiğini göstermektedir. Brimonidin'in glokom, iskemi, travmaya bağlı optik nöropatide nöroprotektif ajan olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Brimonidin'in nöroprotektif etkisi rat glokom modelinde bakılmış, geçici iskemiden 7 gün sonra RGH'lerinin yaklaşık yarısında kayıp olmuş, iskemi öncesi verilen topikal %0,1-%0,5'lik brimonidin iskemiye bağlı RGH ölümünü önlemiştir (116). Yoles ve ark.(117) brimonidinin bir rat modelinde optik sinir dejenerasyonu üzerindeki etkilerini incelemişler. Rat optik sinirini kısmen ezmişler hemen tek doz brimonidin ve diğer alfa 2 agonistlerini intraperitoneal alana enjekte etmişler, serum enjekte edilen kontrole kıyasla intraperitoneal enjekte edilen alfa 2 agonist ile RGH survisinde anlamlı bir artış bulmuşlardır. Wheeler ve ark.(118) mekanik olarak haraplanan rat optik sinirinde topikal brimonidinin benzer nöroprotektif etkilerini bulmuşlardır. Ayrıca topikal brimonidinin akut retinal iskeminin neden olduğu rat gangliyon hücre ölümünü anlamlı bir şekilde geciktirdiğini ve tünel boyama teknikleri ile gösterildiği gibi gangliyon hücre apoptozisini azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda uygulanan antiglokomatöz ajanlardan brimonidin ile diğer gruplar ve kontrol grubu arasında GİB'ler açısından deney süresince anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Apoptoz oranı incelendiğinde ise brimonidin, kontrol grubuna göre apoptotik hücre sayısını anlamlı derecede azaltmıştır.

Beta blokerler ve topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinin apoptozis üzerine olan etkilerini araştırmaya yönelik çalışmalar literatürde yer almaktadır. ESV koterizasyonu ile GİB artırılmış ratlara işlem sonrasında dorzolamid + timolol veya sadece timolol topikal olarak günde iki defa uygulanmış, sonuçta kombinasyon tedavisinin GİB'ı düşürüp RGH'lerini önemli ölçüde koruduğu görülmüştür (119-121).

Deneysel glokom oluşturulan ratlarda timolol ve dorzolamid topikal olarak uygulanmış ve her ikisinin de anlamlı derecede GİB'i düşürdüğü görülmüş, ilaç verilmeyen grupta RGH sayısı azalmış olarak bulunmuştur. GİB ve RGH sayısı arasındaki korelasyon incelendiğinde yalnızca dorzolamid verilen grupta anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar, her iki ajanın GİB'i benzer derecede

düşürdüğü halde, henüz tam olarak bilinmeyen, basınç düşüşü ile direkt ilgili olmayan bir mekanizma ile timololün apoptozisi önlediğini düşündürmektedir (122). Bu çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda da grupların 4. hafta GİB'leri ile apoptotik hücre sayıları arasında korelasyona bakıldı ve herhangi bir korelasyon olmadığı görüldü. Bu çıkan sonuca göre 4. haftada latanoprost grubu hariç diğer tedavi grupları ile kontrol grubu arasında, GİB açısından anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen apoptotik hücre sayıları açısından anlamlı derecede farklılık tespit edildi. Bu sonuçlar da, topikal antiglokomatöz ilaçların sadece GİB'i düşürerek değil, aynı bir ilave mekanizma ile apoptozisi engelleyerek retina gangliyon hücrelerini glokomatöz hasardan koruyabileceği görüşünü desteklemektedir.

ESV'lere hipersalin enjeksiyonu ile GİB'leri arttırılmış ratlara topikal olarak günde iki defa betaxolol ya da aproklonidin başlanmış ve betaxolol ile aproklonidin verilen grubun GİB'lerinin kontrole kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu ve topikal antiglokomatöz tedavinin optik sinir hasarını önlediği gösterilmiştir (123).

Bir çalışmada tavşan retinası, rat kortikal hücre kültürü ve tavuk retina hücre kültürlerinde, betaxolol verilip nöron koruması araştırılmıştır. Bu çalışmada betaxolol'ün kalsiyum alınımını azaltıp retinal iskemiden koruduğu, yalnız GİB'i düşürmekle kalmayıp aynı zamanda da oküler kan akımını artırıp, iskemik hasarı önleyerek nöroprotektif etki gösterdiği ortaya çıkarılmıştır. Betaxololün ön üveadaki β reseptörler üzerinden etki ederek GİB'i azaltarak kalsiyumu azaltıp retinal hasara karşı nöroprotektif olarak etki ettiği gösterilmiş, topikal verilen betaxololün göz arkasına yeterli miktarda ulaşabileceği ve nöroprotektif etki yapabileceği gösterilmiştir (124).

Çalışmamızda uygulanan antiglokomatöz ajanlardan betaxolol ile diğer gruplar ve kontrol grubu arasında GİB'ler açısından deney süresince anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Apoptoz oranı incelendiğinde ise betaxolol, kontrol grubuna göre apoptotik hücre sayısını anlamlı derecede azaltmıştır. Çalışmamızda uygulanan antiglokomatöz ajanlardan dorzolamid ile diğer gruplar ve kontrol grubu arasında GİB'ler açısından deney süresince anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Apoptoz oranı incelendiğinde ise dorzolamid, kontrol grubuna göre apoptotik hücre sayısını anlamlı derecede azaltmıştır.

Prostaglandinler nöronal hücreleri glutamat toksik etkisinden korumaktadır. Latanoprost son zamanlarda glokom tedavisinde geniş bir alanda kullanıma girmiş

sentetik bir PGF2alfa derivativesidir. Latanoprostun nöroprotektif etkisi retina hücrelerinde COX2 aktivasyonu ve nitrik oksit sentetaz inhibisyonu yoluyla olabilir (125).

Drago ve arkadaşlarının (125) çalışmasında; latanoprost ve onun asit türevi olan PhXA85'in retinal hasar modelinde in vitro ve in vivo olarak nöroprotektif etkisinin olduğu gösterilmiştir. Kültürlerde bFGF yoksunluğu sonrasında latanoprost 10^{-7} - 10^{-8} M arasındaki konsantrasyonlarda eklendiğinde apoptozis insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. Asit türevi olan PhXA85 in vitro deneylerde lokal olarak daha güçlü bulunmuştur. İn vitro kültürlerde glutamat ilişkili sitotoksik etki modelinde PGF2alfa, glutamatın neden olduğu nörotoksisiteyi inhibe etmede en potent prostaglandin olarak bulunmuştur.

Deneyisel glokom oluşturulan ratlarda betoptic-s®, pilocarpine, xalatan® topikal olarak uygulanmıştır. Betoptic GİB'i anlamlı olarak düşürmüş, pilocarpin'in anlamlı bir etkisi olmamış, Xalatan ilk önce GİB'i yükseltmiş 1 gün sonra anlamlı olarak düşürmüştür (109).

Çalışmamızda uygulanan antiglokomatöz ajanlardan latanoprost, 4. hafta sonunda diğer ajanlara göre GİB'i anlamlı derecede daha fazla düşürmüştür. Apoptoz oranı incelendiğinde ise, latanoprost kontrol grubuna göre apoptotik hücre sayısını anlamlı derecede azaltmıştır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekilde yorumlanabilir:

Uygulanan koterizasyon tekniği ile deneysel olarak tüm rat gruplarında GİB, 4 haftalık deney süresince bazal değerlere göre yüksek seyretmiştir. GİB değerleri açısından, latanoprost uygulanan grup dışında diğer gruplarda anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Çalışmada uygulanan tüm medikasyonlar (latanoprost, brimonidin, dorzolamid ve betaxolol) RGH apoptozunu kontrol grubuna göre anlamlı derecede engellemiş ve bu apoptotik hücreler de uygun teknik ve boyamalarla gösterilebilmiştir.

Dört medikasyon, birbirleriyle kıyaslandıklarında latanoprost, brimonidin, dorzolamid ve betaxolol arasında apoptozu engelleme açısından bir fark bulunmamıştır.

Gruplardaki GİB değerleri ile apoptoz oranları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Bu sonuç, antiglokomatöz medikasyonların, apoptozu önleyip glokomatöz hasarı engellerken sadece GİB’i düşürmekle kalmayıp, henüz tam olarak bilinmeyen, belki de son zamanlarda araştırma konusu olan göz dışı (örneğin santral sinir sistemi) mekanizmalarla apoptozu engelleyebildiğini akla getirmektedir.

Apoptoz, yani programlanmış hücre ölümü, güncel olan bir araştırma konusudur; organizmada pek çok sistemde gösterilebilmekte ve henüz tam olarak aydınlatılamamış çoğu hastalıktaki rolü netleştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde çok önemli bir görmezlik ve sosyoekonomik kayıp nedeni olan glokom hastalığında da patogeneze, bu çalışmada da gösterildiği gibi, apoptozun rolü vardır ve halen kullanılmakta olan antiglokomatöz ilaçlar, apoptozu, henüz tam olarak belirlenememiş bir mekanizma ile önleyebilmektedir.

Glokom hastalığına yönelik olarak bundan sonra araştırma konusu olacak antiglokomatöz ilaçların, daha etkili olacak şekilde geliştirilerek apoptozu hücrenel olarak her düzeyde engellemesi uygun olacaktır.

SONUÇLAR

- 1- Tüm gruplarda, episkleral ven koterizasyonu sonrasında GİB yükselmesi tespit edilmiştir.
- 2- Gruplar kıyaslandığında, Grup 1 (tedavi almayan-kontrol) gözlerde apoptozis oranı, diğer gözlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).
- 3- Latanoprost 4. hafta sonunda GİB açısından Grup 1 (tedavi almayan-kontrol)'e göre anlamlı olarak GİB'i azaltmış olmakla birlikte diğer medikasyon alan gruplarla arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0<05$).
- 4- Gangliyon hücre apoptozisi açısından, Grup 1 (tedavi almayan-kontrol) ratlarda medikasyon alan gruplara göre anlamlı derecede daha fazla apoptotik hücre içerdiği görülmüştür ($p<0.05$). Tedavi grupları arasında apoptoz açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.
- 5- Gruplarda apoptoz ve GİB'ler arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

1. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:774–786.
2. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma: the Baltimore Eye Survey. *Jama* 1991; 266:369.
3. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalance of glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-1504.
4. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991;134:1102-1110.
5. Mukesh BN, Mc Carty CA, Raitj L, et al. Five year incidence of open angle glaucoma: the visual impairment project glaucoma. *Ophthalmology* 2002; 109:1047–1051.
6. Yanoff M, Duker JS. Glaucoma (Section 12). In: *Ophthalmology (CD-ROM Edition)*. Mosby, St. Louis 1998.
7. Kanski JJ: Glaucoma. In: Kanski JJ (ed). *Clinical Ophthalmology*. Third edition. Butterworth-Heinemann Ltd. London 1999.
8. Bengisu Ü. Glokom. *Göz Hastalıkları* 3. Basım Nurdoğan Matbaası, İstanbul, 1990. p.138.
9. Hoskins Jr. HD, Kass M. Introduction and Classification of the Glaucomas, Becker-Shaffers Diagnosis and Therapy of the Glaucomas-Sixth Edition, Klein EA. The CV Mosby Company, Baltimore 1989, pp.1–9.
10. Flammer J. Glaucoma. Verlag Hans Huber, Bern, 2001.
11. Wilensky JT. Epidemiology of open-angle glaucoma. In: Podos SM, Yanoff M (eds). *Glaucoma. Textbook of Ophthalmology*. Mosby, London 1994, pp.29–33.

12. Tielsch JM, Sommer A, Witt K, et al. Blindness and visual impairment in American urban population. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 286-290.
13. Wilson MR, Hertzark E, Walker AM, et al. A case control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1066-1071.
14. Tanito M, Itai N, Dong J et al. Correlation between intraocular pressure level and optic disc changes in high-tension glaucoma suspects. *Ophthalmology* 2003;110:915–921.
15. Ertürk H, Devranoğlu K. Primer açık açılı glokom. Turaçlı ME, ÖnoI M, Yalvaç IS (ed. ler).Glokom. SFN yayıncılık, Ankara 2003, ss.69–82.
16. Gordon MO, Beisler JA, Brandt DJ. The Ocular Hypertension Treatment Study. Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714–720.
17. Turaçlı ME, ÖnoI M, Yalvaç IS (ed. ler). Glokom. SFN yayıncılık, Ankara 2003.
18. Aydın P, Akova YA, Yalvaç I. Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara 2001, s.261–288.
19. Chihara E, Liu X, Dong J, et al. Severe myopia as a risk factor for progressive visual field loss in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica* 1997;211: 66–71.
20. Ko C, Ling Liu C, Kuang Chou J, et al. Comparisons of risk factors and visual field changes between juvenile-onset and late-onset primary open angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2002;216:27–32.
21. Klein BE, Moss SE, Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1997;8:743–747.
22. Hulsman CAA, Westendorp ICD, Ramrattan RS, et al. Is Open angle glaucoma associated with early menopause: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:138–144.
23. Garbe E, Leolorier J, Boivin JF, et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risk of ocular hypertension or open angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722–727.

24. Bonomi L, Marchini G, Maraffa M, et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107:1287–1293.
25. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D. Primary open-angle glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2000;214:115–118.
26. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, et al. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:135–137.
27. Robin AL, Barnebey HS, Harris A, et al. Glaucoma management: Beyond intraocular pressure. *Ophthalmology Times* 22. 1997 (Suppl 2) pp.1-23.
28. Shields MB. Aqueous humor dynamics, anatomy and physiology. *Textbook of Glaucoma*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1992, pp.5–83.
29. Orhan M. Hümör aköz dinamiği. Turaçlı ME, Önoğlu M, Yalvaç IS (ed. ler). *Glokom*. SFN yayıncılık, Ankara 2003, ss 4–10.
30. Bill NA. Physiology and neurophysiology of aqueous humor inflow and outflow. In: Podos SM, Yanoff M (eds). *Glaucoma*. Textbook of Ophthalmology. Mosby, London 1994. Vol 7, pp 1.17-34.
31. Spaeth GL. Glaucoma. In: *Wills Eye Hospital Atlas of Clinical Ophthalmology*. Nontzka DP (Ed). CD-ROM Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 1996.
32. Alm A. Introduction. In: Alm A, Weinreb RN(eds), *Uveascleral Outflow. Biology and clinical aspects*. Mosby, Barcelona 1998, pp.1–5.
33. Richardson KT. Cellular response to drugs affecting aqueous dynamics. *Arch Ophthalmol* 1973;89:65–84.
34. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans. The Friendwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991,32:3145–3166.
35. Lütjen-Drecoll E. Normal morphology of the uveoscleral outflow pathways. In: Alm A, Weinreb RN (eds): *Uveoscleral outflow*. Wolfe, London;1998, pp.7–24.
36. Lütjen-Drecoll E, Rohen JW. Anatomy of aqueous humour formation and drainage. Kaufman PL, Mittag TW. *Glaucoma*, In: Podos SM, Yanoff M (eds). *Textbook of Ophthalmology*, Mosby, London:1994, pp.1–16.
37. Rosenberg LF, Krupin T. Primary open-angle glaucoma. In: *Ophthalmology*. Yanoff M, Duker JS (eds). Mosby, London: 1999, pp.1–6.

38. Sürel Z. Steroid glokomu, Haznedaroğlu G, Andaç K, Erbakan G ve ark (ed.ler). XXI. Ulus Türk Oft Kong (1987), Cilt 1. İzmir; Karınca Matbaacılık, 1988, s.1–15.
39. Çetin T, Eltutar K, Beşkardeş S: Sekonder glokom etyolojisi, olgularımızın dağılımı. T Oft Gaz 1992; 22:565–569.
40. Gür B, Aksu G, Apaydın KC ve ark. Steroid katarakt ve glokomu (HLA antijenlerinin rolü). T Oft Gaz 1992;21:347–352.
41. Waltman SR, Yarian D. Antinuclear antibodies in open angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1974;13:695–697.
42. Turaçlı E. Primer glokom. T. Klin Oftalmol, Glokom özel sayısı. 1992; ss.14–21.
43. Schumer RA, Podos SM. The nerve of glaucoma. Arch Ophthalmol 1994;112:37–44.
44. Flammer J. The concept of vascular dysregulation in glaucoma. In: Flammer J.(ed). Nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998, pp.14–21.
45. Sturmer J, Bernasconi P, Caubergh MJ, et al. Value of Scanning Laser Ophthalmoscopy and Polarimetry compared with perimetry in evaluating glaucomatous changes in the optic papilla and nerve fiber layer. Ophthalmology 1996; 5:520–526.
46. Varma R, Minckler DS. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. In: The glaucomas. Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds). Mosby, St. Louis,1996,Vol 1,pp. 139–175.
47. Kanski JJ. The Glaucomas. In: Kanski JJ (ed). Clinical Ophthalmology, Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford: 1994, pp. 233–284.
48. Quigley HA, Addick EM, Gren WR. Optic nerve damage in human glaucoma. Arch Ophthalmol 1982;100:135–146.
49. Quigley HA, Green WR. The histology of human glaucoma cupping and optic nerve damage: clinicopathologic correlation in 21 eyes. Ophthalmology 1979;86:1803-1830.
50. Quigley HA, Dunkelberger HE, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. Ophthalmology 1988; 95:357-363.

51. Varma R, Quigley HA, Pease M. Changes in optic disk characteristics and the number of nerve fibers in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1992;114:554-559.
52. Dolman CL, McCormick AQ. Aging of the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1980;98:2053-2058.
53. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1992;113:447-452.
54. Osborne NN, Ugarte M, Chao M, et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999; 43 Suppl 1: S102-28.
55. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983;95:673-691.
56. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajski P, et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117:603-624.
57. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica* 1999;213:76-96.
58. Caprioli J. Neuroprotection of the optic nerve in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:364-367.
59. Schwartz M. Neuroprotection as a treatment for glaucoma: pharmacological and immunological approaches. *Eur J Ophthalmol* 2003;13 Suppl 3:27-31.
60. Osborne NN, Chidlow G, Wood J, et al. Some current ideas on the pathogenesis and the role of neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13 Suppl 3:19-26.
61. Tempestini A, Schiavone N, Papucci L, et al. The mechanism of apoptosis in biology and medicine: a new focus for ophthalmology. *Eur J Ophthalmol* 2003; 13 Suppl 3:11-8.

62. Huang X, Wu DY, Chen G, et al. Support of retinal ganglion cell survival and axon regeneration by lithium through a Bcl-2-dependent mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:347–354.
63. Frisen L. High-pass resolution perimetry and age-related loss of visual pathway neurons. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991; 69:511–515.
64. Girkin CA. Strategies for neuroprotection. *J Glaucoma* 2001;10 (suppl 1) :78–80.
65. Ritch R. Neuroprotection: is it already applicable to glaucoma therapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11:78–84.
66. Naskar R, Dreyer EB. New horizons in neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2002;45 (suppl 3):250–5.
67. Günalp İ: Parasempatik ve sempatik ilaçların glokom tedavisindeki yeri, genel ilkeleri, Türk Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı, XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu klinik Uygulamalı Glokom Kursu, Hasanreisoglu B ve Ark. Yıldırım Basımevi, Ankara 1992, ss.99–113.
68. Nardin GF, Zimmerman TJ: Ocular Cholinergic agents in: *The Glaucomas*. Shields MB, Ritch R, Krupin T eds. second edition, Mosby-Year book, St. Louis 1996, pp.1399–1408.
69. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994;39:23–42.
70. Kayaalp SO: Beta adrenerjik reseptör blokerleri rasyonel tedavi yönünden *Tıbbi Farmakoloji Cilt 2*, Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, 1985. ss.1192-1220.
71. Singh K, Zimmerman TJ: Update on the status of topical beta blockers in the treatment of glaucoma in: *Ophthalmology Clinics of North America*, New developments in glaucoma. Lee DA. Eds. W.B. Saunders company, Philadelphia 1995, p.295.
72. Kitazawa Y et al: The effect of topical beta bloklers on plasma lipids and lipoproteins in: *Glaucoma, decision making in therapy*. Bucci MG (ed), Springer Milano 1996, pp.181-183.
73. Mao LK, Steward WC, Shields MB: Correlation between intra ocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:51–54.

74. Türker G: Hiperozmotikler. Türk Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Klinik Uygulamalı Glokom Kursu, Hasanreisöglu B ve Ark. Yıldırım Basımevi, Ankara 1992, ss.114–116
75. Netlland PA, Erickson KA: Calcium channel blockers in glaucoma management. *Ophthalmology Clinics of North America* 1995;8:327–324.
76. Becker B. Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, diamox; a preliminary report. *Am J Ophthalmol.* 1954; 37:13-15.
77. Türker G: Karbonik anhidraz inhibitörleri: Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu Klinik Uygulamalı Glokom Kursu, Nisan 1992, ss.117–120.
78. Bito LZ. A physiologic approach to the development of new drugs for glaucoma. *Ophthalmology Clinics of North America.* 1989;2:65–76.
79. Kaufmann PL, Mittag TW. Medical therapy of glaucoma. *Glaucoma. Text book of Ophthalmology Vol. 7. Mosby-Year Book, St. Louis, 1994, pp.9–27.*
80. Stamber RL, Lieberman MN, Drake MV. Prostaglandins. In: Buckwalter W, (ed). *Becker- Shaffers’s Diagnosis and Therapy of Glaucoma.* Mosby, St. Louis 1999, pp.498–507.
81. Gaarcia Sanchez. Efficacy and side effects of Latanoprost monotherapy compared to adding dorsolamide to timolol in patients with glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2000;10:198–204.
82. Hejkal TW, Comras CB. Prostaglandine analogs in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 1999;14:114–123.
83. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Cellular adaptations, cell injury, and cell death. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Pathologic basis of disease.* Elsevier Saunders, Pennsylvania, 2005, pp.3–46.
84. Edinger AL, Thompson CB. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 2004;16:663–669.
85. Reed JC. Mechanisms of apoptosis. *Am J Pathol* 2000;157:1415–1430.
86. Stadelmann C, Lassmann H. Detection of apoptosis in tissue sections. *Cell Tissue Res* 2000;301:19-31.

87. Kelly KJ, Sandoval RM, Dunn KW, et al. A novel method to determine specificity and sensitivity of the TUNEL reaction in the quantitation of apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;284:1309-1318.
88. Guo L, Moss SE, Alexander RA, et al. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:175–182.
89. Ko ML, Hu DN, Ritch R, et al. Patterns of retinal ganglion cell survival after brain-derived neurotrophic factor administration in hypertensive eyes of rats. *Neurosci Lett* 2001;305:139–142.
90. Kuehn MH, Fingert JH, Kwon YH. Retinal ganglion cell death in glaucoma: mechanisms and neuroprotective strategies. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:383–95.
91. Kipnis J, Yoles E, Porat Z, et al. T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7446–7451.
92. Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. Renard JP, Stefansson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:359–393.
93. Tezel G, Wax MB. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in the glaucomatous retina and optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1348–1356.
94. Osborne NN, Casson RJ, Wood JP, et al. Retinal ischemia: mechanisms of damage and potential therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:91–147.
95. Wilson SE. Stimulus-specific and cell type-specific cascades: emerging principles relating to control of apoptosis in the eye. *Exp Eye Res* 1999;69:255–266.
96. Tempestini A, Schiavone N, Papucci L, et al. The mechanisms of apoptosis in biology and medicine: a new focus for ophthalmology. *Eur J Ophthalmol* 2003;13 Suppl 3:S11-S18.
97. Yakovlev AG, Faden AI. Mechanisms of neural cell death: implications for development of neuroprotective treatment strategies. *NeuroRx* 2004;1:5-16.

98. Gross RL, Ji J, Chang P, Pennesi ME, et al. A mouse model of elevated intraocular pressure: Retina and Optic nerve findings. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003;101:163-172.
99. Okisaka S, Murakami A, Mizukawa A, et al. Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes. *Jpn J Ophthalmol* 1997;41:84-88.
100. Levkovitch-Verbin H, Quigley HA, Martin KRG, et al. Translimbal Laser photocoagulation to the trabecular meshwork as a model of glaucoma in rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:402-410.
101. Urcola JH, Hernandez, M, Vecino E. Three experimental glaucoma model in rats: comparison of the effects of intra ocular pressure elevation on retinal ganglion cell size and death. *Exp Eye Res* 2006;83:429-437.
102. Tahzib NG, Ransom NL, Reitsammer HA, et al. Alpha-fodrin is cleaved by caspase-3 in a chronic ocular hypertensive (COH) rat model of glaucoma. *Brain Res Bull* 2004;62:491-495.
103. Morrison JC, Moore CG, Deppmeier LM et al. A rat model of chronic pressure induced optic nerve damage *Exp Eye Res* 1997; 64:85-96.
104. Naskar R, Wissing M, Thanos S. Detection of early neuron degeneration and accompanying microglial responses in the retina of a rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:2962-2968.
105. Morone MC, Marcos HC, Croxatto J, et al. A new experimental model of glaucoma in rats through intracameral injection of hyaluronic acid. *Exp Eye Res* 2005; 81:71-80.
106. Ederra J, Garcia M, Martin F, et al. Comparison of three methods of inducing chronic elevation of intraocular pressure in the pig (experimental glaucoma). *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2005; 80:571-579.
107. Jia L, Cepurno WO, Johnson EC, et al. Effect of general anesthetics on IOP in rats with experimental aqueous outflow obstruction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:3415-3419.
108. Laquis S, Chaudhary P, Sharma SC. The patterns of retinal ganglion cell death in hypertensive eyes. *Brain Research* 1998; 784:100-104.
109. Pang IH, Wang WH, Clarck AF. Acute effects of glaucoma medications on rat intraocular pressure. *Experimental Eye Research* 2005; 80:207-214.
110. Krishna R, Mermoud A, Baerveldt G, et al. Circadian rhythm of intraocular pressure: a rat model. *Ophthalmic Res* 1995;27:163-167.

111. Jia L, Cepurno WO, Johnson EC, Morrison JC. Patterns of intraocular pressure elevation after aqueous humor outflow obstruction in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41:1380-1385.
112. Quigley HA. Ganglion cell death in glaucoma: pathology recapitulates ontogeny. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995; 23:85-91
113. Garcia-Valenzuela E, Shareff S, Walsh J, et al. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. *Exp Eye Res*.1995;61:33-44
114. Mussie EW, Ruiz G, Wijono M, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:2849-2855.
115. Gao H, Qiao Y, Louis B, et al. Up regulation of brain derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:797-803.
116. Vidal-Sanz, M, Lafuente MP, Torroglosa SM, et al. Brimonidine's neuroprotective effects against transient ischaemia-induced retinal ganglion cell death. *Eur J Ophthalmol* 2001;11(suppl2):36-40.
117. Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. Alpha 2 adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model optic nerve degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:65-73.
118. Wheeler LA, Lai R, Woldemussie E. From the lab to the clinic: activation of an alpha-2 agonist pathway is neuroprotective in models of retinal optic nerve injury. *Eur J Ophthalmol*. 1999;9 (suppl 1):17-21.
119. McEwon GC, Thompson C, Sharma SC. Dorzolamide and timolol saves retinal ganglion cells in glaucomatous adult rats. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005; 21(6):454-462.
120. Plummer CE, Mackay EO, Gelatt KN. Comparison of the effects of topical administration of a fixed combination of dorzolamide-timolol to monotherapy with timolol or dorzolamide on IOP, pupil size and heart rate in glaucomatous dogs. *Vet Ophthalmol* 2006;9:245-249.
121. Wang RF, Serle JB, Podos SM, et al. Comparison of the ocular hypotensive effect of brimonidine, dorzolamide, latanaprost or artificial tears added to timolol in glaucomatous monkey eyes. *J Glaucoma* 2000;9:458-462.

122. Seki M, Tanaka T, Matsuda H, et al. Topically administered timolol and dorzolamide reduce intraocular pressure and protect retinal ganglion cells in a rat experimental glaucoma model. *Br J Ophthalmol* 2005;89: 504-507.

123. Morrison JC, Hylander KB, Lauer AK, et al. Glaucoma drops control intraocular pressure and protect optic nerves in a rat model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:526–531.

124. Osborne NN, Cazeveielle C, Carvalho AL, et al. In vivo and in vitro experiments show that betaxolol is a retinal neuroprotective agent. *Brain Research* 1997;751:113-123.

125. Filippo D, Stefano V, Irene E, et al. Latanaprost exerts neuroprotective activity in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 2001;72:479-486.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Yudum Yüce'ye ait **DeneySEL Rat Modelinde Topikal Antiglökomatöz Medikasyonların Gangliyon Hücre Apoptozisi Üzerine Etkileri** adlı çalışma, jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tarih :

İmza

Başkan Prof. Dr. G. İntegül Kızıllar İmza 

Üye Prof. Dr. Halim Başer İmza 

Üye Prof. Dr. Meral Yılmaz İmza 

Üye Prof. Dr. Sarp Karaman İmza 

Üye Doç. Dr. Cem Fıratlıoğlu İmza 