

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TOPIKAL UYGULANAN PROSTAGLANDİN F2 ALFA'NIN
NORMAL VE GLOKOMLU GÖZLERE ETKİLERİ**

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ö. F. EKİNCİLER

Dr. Kuddusi ERKİLİÇ
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ — 1990



TEŐEKKÖR

Çalışmada kullanılan Prostaglandin F₂Alfa'yı temin eden Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu yetkililerine, tez çalıőmam esnasında yardımlarını esirgemeyen tez yöneticisi Sayın Hocam Prof.Dr.Ö.Faruk Ekinciler'e ve tezin dizgisini gerçekleőtiren Sayın İhsan Sarıaslan'a teőekkör ederim.

K İ S İ M L E T M E L E R

PGF2 α	: Prostaglandin F2 alfa
AH	: Aköz Hümör
GİB	: Göziçi basıncı
SC	: Siliyer cisim
PZE	: Pigmentsiz epitel
PE	: Pigmentli epitel
KAE	: Kan aköz engeli
Na-K-ATPaz	: Sodyum-Potasyum-Adenozin trifosfataz
UF	: Ultrafiltrasyon
KA	: Karbonik anhidraz
KAI	: Karbonik anhidraz inhibitörü
cAMP	: cyclic adenozin monofosfat
SK	: Schlemm kanalı
TA	: Trabeküler ağ
DAK	: Dışaakım kolaylığı
PAAG	: Primer açık açılı glokom
EGTA	: Etilen glikol tetra asetat
EDTA	: Etilen diamin tetra asetat
PG	: Prostaglandin
ALT	: Argon-laser trabeküloplasti
Nd-yAG	: Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet
USDA	: Uveoskleral dışaakım
USDAK	: Uveoskleral dışaakım kolaylığı
TDAK	: Trabeküler dışaakım kolaylığı
DFP	: Diizopropil fluoro fosfat
PI	: Fosfolin iodid
DA ₁	: Dopamin 1 reseptörü
DA ₂	: Dopamin 2 reseptörü
Ach	: Asetil kolin
NTM	: Nörotransmittör
LH	: Lokal hormon
AA	: Araşidonik asid
PEG	: Psödoeksfaliatif glokom
μ g	: Mikrogram

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Türlerle Göre Uveoskleral Dışaakım	19
Tablo 2: USDA'ı Etkileyen İlaçlar	19
Tablo 3: Direkt Etkili ve Reseptör Aracılı Glokom İlaçlarının Özellikleri	27
Tablo 4: Araşidonik Asid Yolu İle PG Sentez Basamakları ve Bu Basamaklarda Etkili Ajanlar	41
Tablo 5: Normotensif Bireylerde(n=23) PGF2 alfa Uygulanan Gözler İle Kontrol Gözlerin Ölçüm Saatlerine Göre GİB Ortalamaları	50
Tablo 6: Normotensif Bireylerde PGF2 alfa Uygulanan ve Kontrol Gözlerde Başlangıç Değerleri İle Ölçüm Zamanlarındaki GİB Farklarının Karşılaştırılması(Baz değere göre GİB Değişimleri)	50
Tablo 7: Normotensif Bireylerde PGF2 alfa ve Kontrol Gruplarında GİB Değişim Farklarının İncelenmesi(n=23)	52
Tablo 8: Normotensif 10 Bireyde Baz C Değerleri (uygulama öncesi) ile Uygulama Sonrası C Değerlerinin Karşılaştırılması ..	54
Tablo 9: Normotensif 10 Bireyde Her İki Grupta, Baz ve Uygulama Sonrası C Değerleri Farkının Karşılaştırılması	54
Tablo 10: Normotensif Bireylerde PGF2 alfa ve Kontrol Grubunda Subjektif Bulgular	56
Tablo 11: Glokomlu Grupta PGF2 alfa ve Kontrol Gözlerin GİB Ortalamalarının Karşılaştırılması(n=23)	57
Tablo 12: Glokomlu Gözlerde PGF2 alfa İle Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası GİB'nin Başlangıç Değere Göre Değişiminin İncelenmesi(n=23)	58
Tablo 13: Glokomlu Grupta Kontrol ve PGF2 alfa Uygulanan Gözlerdeki GİB Değişim Farklarının İncelenmesi(n=23)	63
Tablo 14: Glokomlu Grupta PGF2 alfa Uygulanmasından Önce(Baz) ve Sonraki Tonografik C Değerleri İle Aradaki Farkın İncelenmesi(n=5)	63
Tablo 15: Glokomlu Bireylerde PGF2 alfa'ya Bağlı Subjektif Şikayetler(n=23)	63
Resim 1 :	47
Resim 2 :	55

Şekil 1 : Standard Osmotik Gradient Akımında Aköz Hümör Yapımının Şematik Gösterilmesi	6
Şekil 2 : PGF2 alfa'nın Açık Kimyasal Formülü	43
Grafik 1: Normotensif Bireylerde PGF2 alfa Uygulanan ve Kontrol Gözlerin GİB Ortalamaları	51
Grafik 2: Normotensif Bireylerde PGF2 alfa Uygulanan ve Kontrol Gözlerde GİB'nin Baz Değerlere Göre Değişimi	51
Grafik 3: Normotensif Bireylerde PGF2 alfa Uygulanan ve Kontrol Gözlerin GİB Değişimleri Arasındaki Farkın Gösterilmesi	51
Grafik 4: Glokomlu Gözlerde, Kontrol ve PGF2 alfa Gruplarının GİB Ortalamaları	59
Grafik 5: Glokomlu Gözlerde, Kontrol ve PGF2 alfa Gruplarının GİB'nin Baz Değerlere Göre Değişimi	59
Grafik 6: Glokomlu Gözlerde, Kontrol ve PGF2 alfa Gruplarının GİB Değişimleri Arasındaki Farkın Gösterilmesi	60

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	44
BULGULAR	49
TARTIŞMA	64
SONUÇ	77
ÖZET	80
SUMMARY	81
KAYNAKLAR	82
EKLER	88

G İ R İ Ő V E A M A Ç

Genellikle eriŐkin yaŐın göz hastalığı olan glokomun morbiditesi, toplumların yaŐam sürelerinin artmasına paralel olarak artmaktadır. Halen glokom, tüm dünya nüfusunda organik kökenli görme kaybına yol açan göz hastalıklarının başında gelmektedir. Ülkemizde de rutin muayene, erken teşhis ve tedavi sisteminin henüz oturmamıŐ olması nedeniyle, sıklıkla hastalığın ilerlemiş dönemlerinde kalıcı görme ve görme alanı kaybına yol açtıktan sonra teşhis edilebilmektedir.

Son yıllarda, glokomatöz optik sinir başı hasarının oluşmasında, artmış göziçi basıncının ana sebep olmakla beraber tek sebep olmadığı, damarsal ve bağ dokusundan kaynaklanan unsurların da bunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, glokomun tedavisinde esas hedef göziçi basıncını mümkün olduğunca fizyolojik sınırlara indirmektir. Bunu sağlamak için medikal, cerrahi ve lazer ile tedaviler geliştirilmiştir.

Glokom tedavisinde kullanılan sistemik ve topikal ilaçlar göziçi basıncını ancak belirli miktarlarda düşürürler. Ancak, fizyolojik açıdan bakıldığında, bir glokom ilacının göziçi basıncını yeterli miktarda düşürmesi yanında, hassas göziçi dokularına zarar vermemesi ve istenmeyen sistemik-lokal yan etkilerinin en az olması veya hiç olmaması gerekir. Halen kullanılmakta olan glokom ilaçlarının ise bu ideal fizyolojik özelliklere sahip oldukları söylenemez.

Glokomun medikal tedavisinde kaydedilen son aşamalar çeşitli glokom ilaçlarının kullanıma girmesine aracıl olmuştur. Halen yapılmakta olan araştırmaların ana hedefi ise göz fizyolojisine en uygun glokom ilaçlarının belirlenmesidir. Prostaglandinler ile yapılan çalışmaların sonuçları, bu ajanların uygun kimyasal bileşimde hazırlandıkları takdirde göziçi basıncını düşürdüklerini ve glokomun uzun süreli tedavisinde topikal olarak kullanılabileceklerini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Prostaglandin F_{2α} trometamin tuzunun (PGF_{2α}TT) normotensif ve glokomlu insan gözündeki etkilerini belirlemektir. Göze 100 µg'lık tek doz halinde damlatılan PGF_{2α}'nın göziçi basıncına, pupil çapına ve diğer göz yapılarına etkisi 24 saat süreyle gözlenmiştir. Çalışılan PGF_{2α} dozu ile (100 µg) alınan sonuçların literattürdeki doz-cevap sonuçları ile karşılaştırılarak etkili göziçi basıncı düşmesi sağlayan PGF_{2α} dozunun belirlenmesi planlanmıştır. Ayrıca tonografik inceleme ile de PGF_{2α} 'nın göziçi basıncını hangi yolla etkilediği hakkında fikir edinilebileceği düşünülmüştür.

GENEL BİLGİLER

Gözün anatomik bütünlüğünün devamı için gerekli olan tontisi ön ve arka kamaraları dolduran aköz hümör (AH) sağlar. Gözde sklera, kornea, uvea ve vitreus gibi değişmeyen yapıların yanısıra değişken olan ve devamlı yenilenen AH dir. Göz tontisinin belirli sınırlarda tutulması AH dinamiğiyle ilgilidir. Sağlam gözde AH dinamiğini etkileyen iç veya dış kaynaklı her olay göziçi basıncı (GİB)'ni da değiştirecektir. Bu nedenle, GİB'ni ilgilendiren konuların tam değerlendirilebilmesi için AH dinamiğinin ayrıntılı bilinmesinde yarar vardır.

Siliyer cismin pigmentsiz epitelinden salgılanan AH'ün kamaralardaki sabit hacimli akımı görme fonksiyonunun devamı için şarttır. Aköz oluşumu ve drenajı arasındaki oran gözün basıncını belirler. Yaklaşık her yüz dakikada ön kamaradaki hacminin tamamı yenilenen AH, lens, kornea ve trabeküler ağ gibi damarsız göz yapılarının metabolik fonksiyonları için gerekli olan maddeleri sağlar ve artıklarını uzaklaştırır(12).

SİLİYER CİSİM ANATOMİSİ

İristen ora serrataya dek uzanan siliyer cisim (SC); longitudinal, radial ve sirküler dizilimli üç çizgisiz adale demetinden oluşur. SC'in ön 1/3'i siliyer proseslerden oluşan pars plikata; arka 2/3'si ise pars plana olarak bilinir. SC, skleral mahmuzda gözün yapısal çatısına sağlam olarak tutunur; sklera ile SC arasındaki boşluk ise suprasiliyer aralık adını alır(12,33).

SC, bol damarlı bağ dokulu stroma ile bunun üzerinde yer alan spezialize iki katlı epitel tabakası ihtiva eder. İçteki pigmentless epitel (PZE) tabakası arka kamara ile, dıştaki pigmentli epitel (PE) tabakası ise stroma ile ilişkidir. PE ve PZE hücrelerinin apeksleri komşudur. PZE hücreleri arasındaki sıkı kavşaklar (=tight junctions) ile gözeneksiz iris damarları kan-aköz engelini (KAE)'ni oluştururlar(12,33).

Siliyer cismin yüksek hıza sahip olan kan akımı ön ve uzun arka siliyer arterler ile, inervasyonu ise kısa siliyer ve uzun arka siliyer sinirlerce sağlanır(12,33).

AKÖZ HUMÖR YAPIMI

SC epitelinden maddeler üç temel yolla geçerler: difüzyon, ultrafiltrasyon ve aktif transport. Eriyebilen maddelerin (solütler) hücre membranından difüzyonu, konsantrasyon gradyentine dayanır, yani yüksek konsantrasyonlu taraftan düşük olan tarafa doğrudur. Hücre zarından kolayca geçebilen yağda eriyen maddeler bu yolla hareket ederler. Hidrostatik basıncın yüksek olduğu yerden daha düşük olduğu yöne doğru akım ise ultrafiltrasyonu sağlar. Aktif transport olayı ise konsantrasyon

gradyentine karşı madde salınımı için hücresele enerji gerektirir. Bu üç mekanizma da AH yapımına katkıda bulunursa da esas etkili olanı aktif transport (aktif sekresyon) dur(2,12).

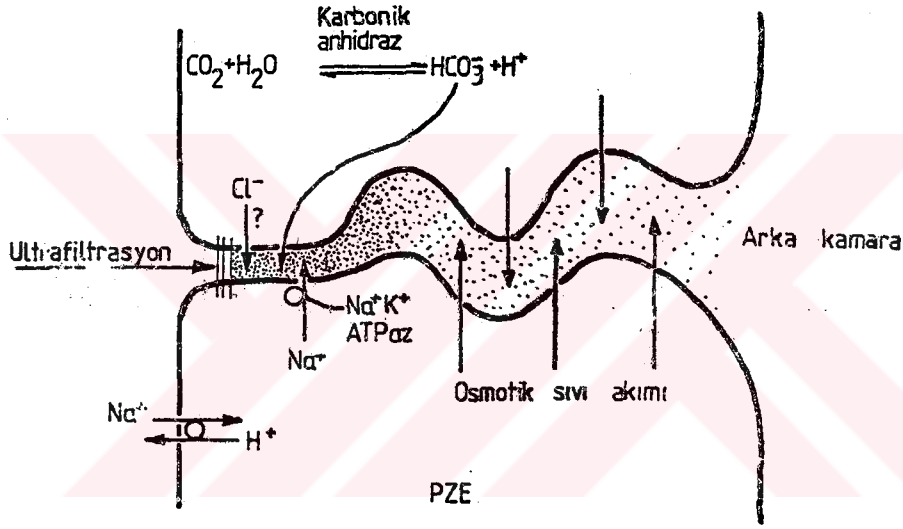
Aktif Sekresyon

Belirli solütlerin siliyer epitelden aktif transportu aköz yapımında en önemli faktördür. AH yapım hızı solütlerin siliyer epitelde aktif taşıma hızına bağlıdır. Hücre membranında bulunan ve bir enzim kompleksi olan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ adenosin trifosfataz (=Na-K ATPaz), PZE hücrelerinin yan girintilerinde yüksek yoğunlukta bulunur ve bu kompleks, enerji bağımlı bir aktif taşıma sistemidir. Ovabain ile $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz'ın inhibe edilmesi, AH yapımında belirgin azalma sağlar. Muhtemelen Na^+ ; Cl^- ve HCO_3^- ile beraber elektronötralliteyi sağlamak için aktif olarak taşınır. Siliyer epiteldeki elektrik potansiyeli ölçülürse, aközün stromaya göre pozitif olduğu görülür. Ovabain ise bu potansiyeli azaltır; bu veriler Na^+ 'un taşınan iyon olduğunu göstermektedir(2,12).

SC metabolizması ve iyon taşıyıcı sistemin mükemmelliği siliyer epitel hücrelerinin eşsiz düzeninden kaynaklanmaktadır. Histokimyasal çalışmalarda PZE tabakasında birkaç enzim sistemi olduğu gösterilmiştir. Bunlar nükleotid fosfatazlar (özelikle ATPaz) adenilat siklaz ve karbonik anhidraz (KA) enzim sistemleridir. Ayrıca PZE hücrelerinde, PE hücrelerine göre daha fazla hücre içi organel vardır ve metabolizma daha yüksektir. Bu gözlemler de AH yapımında PZE'in muhtemelen en büyük rolü oynadığını göstermektedir(12).

Osmotik gradyente dayanan sabit denge hali PZE hücreleri arasındaki sıkı birleşim yerlerine bitişik hücrelerarası yan kanalların proksimal

kısımında solütlerin yüksek konsantrasyonda bulunması ile sağlanır (Şekil 1). Burada oluşan hipertonsite suyu kanal içine doğru osmotik akıma zorlar. Kanala su girdikçe proksimalden distale doğru solüt konsantrasyonu azalır ve oluşan hafif hipertonik sıvı yeni üretilmiş aköz olarak arka kamaraya akar(12).



Şekil 1. Standart Osmotik Gradient Akımında Aköz Hümbör Yapımının Şematik Gösterilmesi.

Ultrafiltrasyon(UF): önceleri aköz yapımında UF'un büyük rol oynadığı sanılırdı, ancak deneysel çalışmalar bunu doğrulamadı. Çünkü Na+K ATPaz'ın ovabain ile inhibisyonu AH yapımını % 70 azaltmaktadır. Ayrıca UF'u sağlayacak kapiller basıncın 50 mmHg'nın üstünde olması gerektiği; ancak siliyer proseslerdeki kapiller hidrostatik basıncın 25-33 mmHg arasında olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla AH yapımında UF'un fazla rolü olması beklenemez(12).

Karbonik anhidraz inhibitörü (KAİ) olan asetazolamid ve türevleri PZE'de aktif Na^+ transportunu engelleyerek AH yapımını azaltırlar. Na^+ transportunu engellemeleri ise şöyle açıklanmıştır.

a. KA'ın inhibisyonu ile hücrelerarası kanallardaki elektronötrali-
teyi sağlamakta gerekli olan HCO_3^- miktarı azalır.

b. Hücre içi pH değişimi Na/K ATPaz'ı inhibe ediyor olabilir.

c. KA inhibisyonu ile serbest H^+ azalması sonucunda H^+ ve Na^+ de-
ğişimi de azalır ve böylece hücrelerarası kanala aktif olarak taşınacak
olan hücre içi Na^+ miktarı da azalır(12).

AKÖZ HÜMOR YAPIMININ KONTROLÜ

Çeşitli hümorale ve nörohümorale yolların aköz yapım hızını değiştire-
rerek sabit durumda bulunan GİB seviyelerini etkiledikleri gösterilmiş-
tir.

Siliyer epiteldeki adenilat siklaz enzim reseptör kompleksi hücre
içi ikinci uyarı taşıyıcı (messenger) olan cyclic adenzinmonofosfat
(cAMP) yapımından sorumludur. Bu kompleksin uyarılması arka kamaraya sa-
lınan AH miktarında net azalmaya yol açar. Adenilat siklaz'ı katekola-
minler, glikoproteinler, hormonlar, organik floridler ve kolera toksini
aktive edebilir. cAMP üretim sisteminin uyarıcısı olan forskolinin to-
pikal uygulanması ile insanlarda, maymun ve tavşanlarda AH salgılanması
azalır. Çeşitli hümorale, nörohümorale ve farmakolojik ajanlarca düzenlen-
me ihtimali söz konusu olan bu reseptör kompleksi tarafından cAMP yapı-
mının GİB'nın düzenlenmesinde ortak son aşama olduğu söylenebilir(12,32).

AKÖZ HÜMOR DIŞAAKIM (OUTFLOW) YOLLARI

Siliyer cisim tarafından üretilen ve arka kamaraya salınan AH (primer aköz)'ün tekrar reabsorbsiyon ile veya lens gibi etraf dokuların metabolitlerinin de karışması ile bileşimi değişir. Bu haliyle (sekonder) aköz humor pupil vasıtasıyla ön kamaraya geçer. Ön kamara açısında AH gözü esas olarak iki yolla terkeder.

1. Trabeküller (konvansiyonel=direkt) Dışaakım: Sırasıyla trabeküller ağ (meshwork) ile Schlemm kanalına (SK), Schlemm kanalının toplayıcı kanallarına ve sonra da intraskleral ve episkleral venöz pleksuslara aköz akımıdır. Bu dışaakım yolu GİB'ndan etkilenir.

2. Uveoskleral (indirekt) Dışaakım: SC üzerinden siliyer adale ve koroidin interstisyel aralıkları boyunca veya suprakoroidal aralıktan sklera vasıtasıyla (transskleral) veya skleranın kanalları ile orbitanın bağ dokusuna, buradan da muhtemelen venier ile genel dolaşıma katılır. Bu yol ile sıvı akımı GİB'ndan bağımsız olup vücudun diğer organlarındaki -gerçekte gözde bulunmayan- lenfatik drenaja eş tutulabilir(20,21,22, 39).

TRABEKÜLER DIŞAAKIM SİSTEMİ

AH Schlemm kanalının iç duvar endotelinin trabeküller (bazal) yüzünden luminal (apikal) yüzüne doğru geçer. Buradaki sıvı transferinin çoğu intersellüler yollardan çok transsellüler basınç bağımlı sistem ile gerçekleşir. Bu transsellüler kanallar iç duvar endotel hücrelerinin trabeküller yüzünde kıvrımlar olarak başlarlar. Ciderek bu kıvrımlar büyür ve hücrenin luminal tarafında sitoplazma incelir. Sonunda kanal lü-

menine açılan dev bir vakuol oluşur ve böylece boydan boya kanal şeklinde her iki yana açılan por meydana gelir. Bu olay dinamik bir basınç-bağımlı olay olup muhtemelen enerji gerektirmez. Bu porlar vakuol oluşumu olmaksızın da meydana gelebilir. İç duvar üzerinden sıvı taşınmasına mikropinositoz ve parasellüler yollar da muhtemelen bir miktar katkıda bulunurlar. İç duvar endoteli AH dışaakımına direncin % 10-25'ini oluşturur, geri kalan esas kısım ise trabeküller ağın (TA) juksta-kanaliktüler bölgesi tarafından meydana getirilir.

Trabeküller Dışaakımı Etkileyen Faktörler

Dışaakım kolaylığının (outflow fasilitesi) (DAK) endojen regülasyonu hakkında çok az şey bilinmektedir.

Trabeküller hücre membranındaki sulfhidryl grupları normal dışaakıma direncin devamında önemlidir. Bu sülfhidril grupları ile reaksiyona giren kimyasal ajanlar dışaakım kolaylığını değiştirebilirler(22).

TA'ın perfüzyonunun azalması (underperfusion) da dışaakıma direncin artmasına yol açabilir. Filtran operasyon, periferal ön sineşi ve kronik karbonik anhidraz inhibitörü olan ajanların kullanımı gibi sebepler TA'da perfüzyon azalmasına sebep olurlar. Böylece TA'da yoğunlaşma, endotel hücrelerinde ve kribriform bölgede hücre dışı madde artımının geliştiği hem ışık hem de elektron mikroskopunda gösterilmiştir. Bu durumda AH yapımını azaltan antiglokomatöz ilaçların uzun süre kullanımı sanıldığı gibi pek masum görünmemektedir(22).

AH bileşimindeki değişiklikler dışaakımda etkili olabilir.

Kolinerjik mekanizmaların da dışaakımda etkili olduğu düşünölmüştür. Primatlarda (yüksek memeli) iris kökü siliyer adaleye ve skleral mahmuzu hemen arkasındaki uveal ağı tutunur; siliyer adale ise skleral mahmuza ve TA'ın arka iç kısmına sıkıca yapışır. Iris sfinkterinin ve siliyer adalenin kasılmasının dışaakıma direnci azaltacak şekilde; gevşemesinin de direnci artıracak şekilde TA konfigürasyonu değişikliğine yol açması beklenir. Ancak, deneysel çalışmaların sonuçları pilokarpin ve diğer kolinomimetiklerin akut direnç azaltıcı etkilerinin tamamen ilaca bağlı siliyer adale kasılması ile meydana geldiğini ve TA üzerinde direkt farmakolojik etkilerinin bulunmadığını açıkça göstermektedir(22).

Adrenerjik Mekanizmalar: Topikal ve intrakameral epinefrin primat ve tavşan gözünde dışaakım kolaylığını artırır. Ancak, adrenerjik ajanların kolaylık artırıcı etkilerinin yeri ve mekanizması hala bilinmemektedir. Bu ajanların dışaakım kolaylığını artırıcı etkilerinde iris ve siliyer cisim rol oynamadığı gibi damarsal etkilerinin de rolü olmadığı gösterilmiştir. Son görüşler bu etkide esas yerin TA ve Schlemm kanalının iç duvarı olduğunu düşündürmektedir. Biyokimyasal bulgular da ağın hedef doku olduğu konusunda birleşmektedir.

İzole trabeküler dokular ve trabeküler hücre kültürleri adrenerjik agonistlerle karşılaştıklarında cAMP üretirler. Topikal uygulanan bu ajanlar böylece aköz hümeördeki cAMP seviyelerini artırırılar. cAMP dışaakım kolaylığı artırır ve GİB'ni azaltır. Bu DAK artımının adenilat siklaz-cAMP yolu aracılığı ile olduğu düşünölmekle birlikte, hem β_1 hem de β_2 reseptör blokörü olan Timololün, epinefrinin kolaylığı artırıcı etkisini inhibe etmesine karşı, seçici β_1 blokörü olan betaxololun bu

etkiye sahip olmaması β_2 adrenerjik reseptör aracılı bir etkiyi dahi akla getirmektedir(22).

DIŞAAKIMA DİRENÇ VE AĞ BİYOLOJİSİ

Primat gözünde AH'e direncin % 75'i ön kamara ile Schlemm kanal limeni arasında meydana gelir. Geri kalan % 10-25 direnç ise Schlemm kanalının iç duvarından kaynaklanır. Bununla birlikte direncin çoğu trabeküller ağın kribriform kısmındadır. Değişik sayıda endotel hücreleri ihtiva eden dış trabeküller ağ kısmı ise çeşitli makromoleküllerden oluşur; bunlar hyalüronik asit, diğer glikoz aminoglikanlar, kollajen, fibronektin ve diğer glikoproteinlerdir. Bu makromoleküller muhtemelen ağ endotel hücrelerince üretilirler.

Primer açık açılı glokom (PAAG)'lu gözlerde kribriform bölgede elektron-dens madde birikimi söz konusudur. Bu olayda yaş ve önceki ilaç kullanımının etkisinin ne derecede önemli olduğu tartışma konusudur. Pigmenter ve psödoexfoliyatif glokomda biriken madde ise daha spesifikdir.

TA endotel hücreleri fagositik kabiliyete sahiptir. TA'ın kendi kendini temizleyen bir süzgeç gibi davrandığı düşünülmüştür. Açık açılı glokomluların çoğunda bu süzme fonksiyonu azalmıştır veya en azından mevcut maddenin hepsini uzaklaştırmak için yetmemektedir. Normal primat gözünde ön kamaranın perfüzyonu ilerleyici, zaman-bağımlı bir dışa akıma direnç azalmasına yol açar. Bu olaydan sorumlu mekanizma tam açıklanamamasına rağmen direnç oluşumuna katkıda bulunan hücre dışı maddenin trabeküller ağdan uzaklaştırılması hipotezinin geçerli olabileceği düşünülmektedir.

Glokomun, süzme etkisinin azalması ile ilişkisi olduğu ve perfüzyona bağlı olarak direncin azaldığının gösterilmesi; ağ yapısını ve kanal içi duvarını parçalayan bileşikler kullanılarak normal ve patolojik direnç üreten hücre dışı maddenin uzaklaştırılması konusuna ilgiyi artırmıştır. Bu tür bileşikler normal ve glokomlu durumu ortaya çıkaran hücreesel ve hücre dışı mekanizmalara değişik bir bakış açısı getirebilir. İlaveten eğer normal ve patolojik hücre dışı maddenin GIB'nı yükseltecek şekilde birikmesi için yıllar gerekiyorsa bir kez yıkama (washout) ile GIB ve dışaakım normale döndürülebilecektir(22).

Sitoşalazinler: İnsan ve maymunda trabeküler hücreler ve Schlemm kanalının iç duvar endotel hücreleri sitoplazmik aktin filamentleri ihtiva eder ve böylece kasılabilme özelliği gösterir. Sitoşalazinler sitoplazmik aktinin aktin mikrofilamentlerine katılmasını engelleyen fungal metabolitlerdir. Hatta aktin filamentini parçalayıcı direkt etkileri de vardır. Ön kamaraya sitoşalazin B ve D verilmesi ile maymunlarda kribriform bölgede gerilme, hücrelerde ayrılma ve iç duvar endotelinde yırtılmalar gözlenmiştir. Böylece dışaakım kolaylığı 6 kat artmıştır(22).

Şelatörler: Maymun gözü ön kamarasının kalsiyum ve magnezyumsuz 4-6 mM Etilendiamintetraasetat (EDTA) içeren veya kalsiyumsuz, 4 mM Etilenglikoltetraasetat (EGTA) içeren yapay aköz hümör ile perfüze edilmesi DAK'nı çok artırır ve sitoşalazinlerle olduğu gibi ultrasütrüktürel değişikliklere yol açar. EDTA, Ca^{++} ve Mg^{++} 'un her ikisini, EGTA ise sadece Ca^{++} 'u bağladığı için konvansiyonel dışaakım yolunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünde esas etkili katyonun Ca^{++} olduğu görülmektedir(22).

Hyaluronidazlar ve Proteazlar: Hyaluronidazın intrakameral infüzyonu öküz gözünde DAK'nı belirgin olarak artırmıştır. Bu da açılış dokusundaki asit mukopolisakkaritten zengin hücre dışı maddenin yıkanarak uzaklaştırılmasına bağlanmıştır. Primatlardaki sonuçlar ise daha değişik çıkmıştır. Enükle edilmiş insan gözünün oda ısısında α -kemotripsin ile perfüze edilmesi kolaylığı çok az etkilemiştir. Bununla birlikte invitro deneyler, tripsinin etkisinin düşük ısılarda maskelenebileceğini ve tripsin ile EDTA'nın kombine edilmesinin kültür hücrelerini parçalamada, her iki ajanın tek başına kullanılmasına göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Canlı maymunda ön kamaranın 50 ü/ml α -kemotripsin ile perfüze edilmesi kolaylığı fazlaca artırmış ve ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra da bu etki bir kaç saat devam etmiştir. İntrakameral 0.5 mM Na-EDTA'nın kolaylığı artırıcı etkisi, α -kemotripsin ile hem artırılmış hem de süresi uzatılmıştır.

Her ne kadar bu ajanların yaptığı açılış değişikliklerinin tam patofizyolojisi bilinmiyorsa da sitoskeleton, hücre bağlantıları, kasılabilir proteinler veya hücre dışı maddede değişiklik yapan ajanların farmakolojik trabekülotomi ve trabeküler ağ yıkaması yaptıkları ortadadır(22).

Hücreye Bağlı veya Diğer Partiküllere Bağlı Kolaylık Azalması

Normal eritrositler şekil değiştirebilir ve trabeküler ağın kıvrımlı yollarından, Schlemm kanalı iç duvarından kolayca geçerler. Bununla birlikte oraklaşmış veya hayalet (Ghost) eritrositler şekil değiştiremeyeceklerinden TA'da sıkışır ve tıkanmaya yol açarlar. Böylece dışaakım direncini ve GİB'nı yükseltirler. Benzer olarak, hiperbilirubinemi katarakttan

sızan lens proteinlerini alarak şişen makrofajlar veya göz içinde eritrositlerin veya pigmenti tümörlerin yıkım ürünleri veya tümör hücrelerinin kendileri TA tıkanmasına yol açabilirler. İristen, spontan (pigment dispersiyon sendromu) veya iatrojenik (Argon Laser İridotomi) olarak ayrılan pigment de TA'ı tıkayabilir veya iatrojenik enzimatik zontilolizis sonrası zontiler parçaların ve Nd-YAG laser posterior kapsülotomi sonrası kapsül parçalarının, makrofajlarca sindirilmeden önce TA'ı tıkamaları da söz konusudur(22).

Protein veya Diğer Makromoleküllere Bağlı Kolaylık Azalması

Hipermetr katarakta bağlı (fakolitik) veya üveite sekonder glokom, uzun zamandır TA tıkanmasına bağlanmıştır. İlk olayda proteinle yüklü makrofajların kamara açısında dizilmesi dışakıma direncin artmasında yeterli görülmüştür. Üveite bağlı glokomlarda ise bir kaç farklı olay rol oynamakta ve dışakıma direncin artması daha az anlaşılmuş görünmektedir. Varsayılan mekanizmalar; primer enflamatuar hadise ile trabekulumun tutulması (trabekulum enflamasyonu), enflamatuar hücrelerin trabekulumu tıkaması veya gözde enflamatuar araçların veya yıkım ürünlerinin trabeküller hücre fizyolojisini değiştirmesidir.

Son zamanlarda az miktarda saflaştırılmış yüksek molekül ağırlıklı eriyebilen lens proteinleri veya serumun, yeni entülee edilmiş insan gözünde ön kamaraya perfüze edilmesi dışakıma direnci fazlaca yükseltmiştir.

Böylece; spesifik proteinler, protein parçacıkları veya diğer makromoleküller TA'ı tıkayarak veya değiştirerek dışakıma direnci artırır-

yor olabilirler ve bu açıklama şekli fakolitik, üveitik, eksfoliatif ve hemolitik glokomlarda GİB'nın yükselme nedenini de ortaya koyabilir(22).

Kortikosteroidler: Topikal veya sistemik glukokortikoidler yatkın bireylerde GİB'nı yükseltirler, bu da dışaakım kolaylığındaki azalma ile olur. Her ne kadar glukokortikoid reseptörleri dışaakım yolundaki hücrelerde gösterilmişse de kolaylığı azaltan biyokimyasal ve fiziksel olaylar çok az anlaşılabilmiştir.

Son ön çalışmalar, glukokortikoidlerin hem DAK ve GİB'nın normal fizyolojik düzenlenmesinde, hem de dışaakım sistemindeki makromolekül metabolizması ile prostaglandin ve adrenerjik sistem etkileşiminde önemli rolleri olduğunu göstermiştir.

Glukokortikoidlerin dışaakım yolu fizyolojisi üzerindeki etkilerinin önceden sanıldığı gibi uzun sürede değil saatler içinde hızla geliştiği gösterilmiştir. Dekzametazon, insan ve tavşan gözünün dışaakım sistemindeki kompleks karbonhidrat, hyaluronik asit, protein ve kollajen sentezi ile hücre dağılımını değiştirir. İnsan trabeküler hücre kültüründe FG'ler üretilebilir; dekzametazon ise trabeküler hücre FG sentezini % 90'a kadar inhibe eder. Ayrıca normal gözlerden kültüre edilen trabeküler hücrelerde kortizol hızla inaktif metabolitlerine ayrıldığı halde glokomlu gözlerin trabeküler hücre kültüründe dihidrokortizol ara ürünlerinin çok arttığı görülmüştür. Bu ara ürünler, tavşanların iris ve siliyer cisminde kortizol ve deksametazonun yol açtığı sitoplazmik glukokortikoid reseptörünün çekirdekte yer değiştirmesi olayını artırır. Ayrıca tavşanlarda topikal deksametazonun GİB'nı yükseltici etkisini artırdıkları da gösterilmiştir(22).

Prostaglandinler (PG): PG'ler insan trabeküler endotel hücrelerinden kültürde sentezlenirler ve böylece normal aköz dışaakım fizyolojisinde rol alabilirler. Bununla birlikte, maymunda dışardan verilen PGF_{2α} nın belirgin GİB düşürücü etkisi trabeküler DAK'nda değişmeden ziyade, uveoskleral drenaj artması ile sağlanır. Böylece TA'ın kendisinin ürettiği PG, düzenleyici endojen hormon (otakoid) olarak uveoskleral dışaakımı düzenliyor olabilir(22).

Dışaakım Biyomekaniğine Farmakolojik Müdahale: Konvansiyonel dışaakım yolu ile AH akımı farmakolojik olarak değiştirilebilen bir fiziksel olaydır. Çeşitli ajanlar primatta AH dışaakımını değiştirir; kolinomimetikler, katekolaminler, sitoşalazinler, şelatörler, α-kemotripsin, ergotamin ve anjiotensin gibi... Bu bileşiklerin bir kısmı (mesela sitoşalazinler, şelatörler) açıda yapısal değişiklik yaparak dışaakımı etkilerler. Diğer ajanlar ise dışaakımı sekonder olarak etkilerler; mesela pilokarpinin siliyer adale kontraksiyonu yapması gibi. Ancak, hiç bir ilacın AH dışaakımını değiştirici etkisindeki fiziksel olay tam tamına bilinmemektedir. Örneğin; siliyer adale kasılması ile ağ ve/veya kanalın hangi özelliği değiştirilerek aköz dışaakımı artar? Schlemm kanalının daralması veya büzüşmesi DAK'nı azaltabilir. Siliyer adale tendonları kribriform ağ ve kanal iç duvarı ile direkt olarak öyle birleşir ki adale kasılması kribriform ağa dağılır ve kanalı genişletir, halbuki adale gevşemesi kanalın büzüşmesine yol açar. Bu tür çalışmalar doğruya ulaşmada destek olmakla birlikte fizyolojinin arkasındaki fiziksel olayları tam olarak açıklamaktan uzaktır(22).

Dışaakım Biyomekanigine Fiziksel Müdahale: Ağ ve/veya kanalın fiziksel özelliğini değiştirmeye yönelik farmakolojik olmayan yaklaşım TA'a lazer enerjisinin uygulanması olmuştur. İlk çabalar, TA da ve kanal iç duvarında delik açma yolunda olmuştur. Bu delikler DAK'nı artırmış, GİB'nı düşürmüştür. Ancak, deliğin açıklığı her zaman geçici olmuştur. Açıklığın üzeri skarlaşmış, GİB ve DAK değerleri ilk önceki seviyelerine dönmüştür. Maymunlarda ağın Argon lazer ile yoğun, çepeçevre tedavisinin, belirgin şekilde kolaylık azaltıcı ve GİB'nı uzun dönemde yükseltici etkisi olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda 50 µm'lik daha az yoğunlukta, devamlı dalga Argon lazer yanıkları ile ağın çepeçevre tedavisi, glokomlu insan gözünde TA ve iç duvarda aşikar delik oluşturmadan belirgin ve uzun süreli DAK artışı ve GİB düşmesi sağlamıştır. Hatta histolojik çalışmalar lazer yerinde beklenen skar oluşumunu da göstermiştir. Her ne kadar ön kamaradan kanal lümenine direkt açılmanın olmadığı kesinlik kazanamamışsa da lazere bağlı skarın kontraktürü ile trabeküler halka gerilir, daralır ve distorsiyon ile AH akımı artar. Bu durum belki de siliyer adale gerilmesine eşdeğer olmakla birlikte hiç bir vakada bu distorsiyonun sıvı geçişini nasıl kolaylaştırdığı açıklanamaz. Diğer bir ihtimal ise lazer enerjisinin TA biyolojisinde ve/veya ağ hücre dışı maddesinde direnci azaltacak köklü değişiklikler yapıyor olmasıdır. Argon lazer trabeküloplasti (ALT) sonrası dışaakım sisteminin farmakolojik ajanlara cevabı ayrıntılı olarak çalışılmamıştır(22).

Ayrıca bazı çalışmalara bakılırsa argon veya Nd-YAG lazer ile TA'ın tedavisi lokal PG sentezini stimüle etmekte ve bu PG'ler kısmen de olsa GİB azalmasına aracı olmaktadır(9).

· UVEOSKLERAL DIŞA AKIM (USDA)

Ön kamara ile suprasiliyer boşluk arasında epitel engeli yoktur. Sıvı iletiminde siliyer adale geçirgenliği rek etkili faktördür. Siliyer adalenin longitudinal fibrilleri arkaya doğru uzanır ve koroid ile sklera arasındaki bağ dokusunda kaybolur. Adaleler arası boşluklar gevşek bağ dokusu ve destek maddesi ile, suprakoroidal boşluk ise gevşek bağ dokusu ile dolu olup potansiyel bir boşluk sayılabilir ve içindeki sıvı hacmi 10 μ l'dir(38).

Sklerada damar ve sınır çıkışlarında bunları saran gevşek doku boşlukları -gizli yarıklar- adını alır. Her ne kadar gözün gerçek lenfatığı yoksa da gizli yarıklar bu işi üstlenirler. Yeni enükle edilmiş maymun gözünde normal GİB'nda ön kamaraya perfüze edilen floressein boyalı sıvı 10-15 dakika sonra vorteks ven çıkış yerinde; ancak vorteks venin içinde değil de etrafında görülebilecektir(38).

Klinik olarak USDA'i ölçecek metod henüz bulunamamıştır. Ön kamaraya aköz hüner salınımı florofotometri ile ölçülüp; tonografi ile ölçülen konvansiyonel dışaakım, DAK, GİB ve episkleral ven basıncı vasıtasıyla da USDA hesaplanabilir(38).

Türler arasında USDA miktarı değişiklik göstermektedir (Tablo 1). Buna göre en USDA en fazla maymunda bulunmuştur(38).

Deneysel maymun çalışmalarında GİB'nın yükselmesi ile USDA'da istatistiksel olarak anlamlı artma olmaz iken, GİB 1.5-2 mmHg'a düştüğünde USDA da belirgin azalma olmuştur. Buradan USDA'nın düşük basınçlarda basınç bağımlı olduğu sonucu çıkmaktadır(38).

Tablo 1. Türlerle Göre Uveoskleral Dışaakım

TÜR	USDA (μ l/dk)
Tavşan	0.1
Kedi	0.4
Köpek	0.5
Vervet maymunu	0.2-0.6
Sinomolgus maymunu	0.3-1.0
İnsan	0.2

USDA basınç bağımsız, konvansiyonel DA ise büyük oranda basınç bağımlı olduğundan, GİB'na bağlı olarak USDA'ı total dışaakımın bir yüzdesi olarak değerlendirmek hatalıdır. Sonuç olarak normal GİB'nda USDA, AH dışaakımının insanda % 10-25'ini, maymunda % 30-65'ini köpekte % 15'ini, kedide ve tavşanda % 3'ünü karşılamaktadır(20,38).

Maymun gözünde USDA'a ilaçların etkisi incelenmiştir(20,38) (Tablo 2). Siliyer adale tonüsündeki değişikliklerin USDA üzerindeki etkisi çok fazladır. Bu durum siliyer cismin USDA yolunda miktarı belirleyici

Tablo 2. USDA'ı Etkileyen İlaçlar

İLAC	ETKİ
Atropin	↑↑↑
Pilokarpin	↓↓↓
Norepinefrin (NE)	-
Epinefrin (E)	↑↑
İsoproterenol	↓
Prostaglandin (PGF 2α)	↑↑↑

basamak olduğunu göstermektedir. Atropin USDA'ı iki katına çıkarır. Pilokarpin ise 10 kat azaltır. Benzer bulgular insanda da rapor edilmiştir.

Adrenerjik ajanların etkisi ise daha hafiftir. Epinefrin USDA'ı artırır, norepinefrin ise artırmaz. PGF_{2α} ise USDA'ı artırır. Silikoroidal dekolman ve iridosiklit gibi siliyer adale içi boşluklarını artıran hastalıklar USDA'ı da artırır(38).

Konvansiyonel ve uveoskleral dışaakım yolları dışında, AH ön kamaryayı iris damarları veya iris stroması üzerinden de terkedebilir. İnsan ve maymun gözlerinde irisin ön yüzü özellikle endotel hattı kesintisiz değildir. Değişik çapta porlar veya kriptalar içerir, bunlar da aköz hümrün iris stromasına ve yapısal özellikler taşıyan damar duvarına serbestçe geçmesini sağlarlar(39).

İris damarlarının endoteli anyonik organik maddelerin AH'den veya iris dokusundan kan akımına seçici hareketini sağlayan tek yönlü bir taşıma mekanizmasına sahiptir. Bu yönüyle iris damarları retina ve beyin damarlarına benzer görünmektedirler(39).

Ayrıca, az miktarda aköz siliyer cisim tarafından tekrar emilir (re-uptake). Vitreoretinal yüzey ile de bir miktar aköz göz dışına çıkar(22).

AKÖZ HÜMÖR DİNAMİĞİ

Ön kamara açısı sıvı dışaakımına normal bir direnç gösterir. GİB, bu direnci yenecek şekilde sıvı akımını sağlayacak miktarda aközün siliyer cisim tarafından üretilmesine cevap olarak ortaya çıkar, bu durum GİB'nin sabit denge (steady-state) durumudur. Glokomlu gözde bu direnç yüksektir ve GİB'nı da yükseltir. Normal ve glokomlu insan gözünde direncin çoğu TA tarafından oluşturulur. Direnç oluşumunda Schlemm kanalının iç duvarına bitişik kribriform bölgenin de rolü vardır.

GİB ile AH yapımı ve drenajı arasındaki ilişki matematiksel olarak da gösterilebilir(21,22,23).

F : Flow=akım= $\mu\text{l}/\text{dk}$
 Fin : Total aköz hümr inflowı ($\mu\text{l}/\text{dk}$)
 Fs : Aktif sekresyon ile sağlanan inflow
 Ff : Ultrafiltrasyon ile sağlanan inflow
 Fout : Total aköz hümr outflowı (dışaakım) ($\mu\text{l}/\text{dk}$)
 Ftrab : Trabeküler yol ile outflow (dışaakım)(TDA)
 Fu : Uveoskleral yol ile outflow (dışaakım)(USDA)
 P : Basınç mmHg
 IOP : GİB, Pi(mmHg)
 Pe : Episkleral ven basıncı
 R : Akıma direnç ($\text{mmHg dk}/\mu\text{l}$)
 C : Akıma kolaylık veya kondüktans ($\mu\text{l}/\text{dk mmHg}$)= $1/R$
 Ctot : Total aköz hümr dışaakım kolaylığı
 Ctrab : Trabeküler yol ile dışaakım kolaylığı (TDAK)
 Cu : Uveoskleral yol ile dışaakım kolaylığı (USDAK)
 Cps : İnfow kolaylığı: yalancı kolaylık=psödofasilite ile gösterilirse; Bu durumda;

$$F_{in} = F_s + F_f \quad F_{out} = F_{trab} + F_u$$

$$C_{tot} = C_{trab} + C_u + C_{ps}$$

Steady-state halinde ise; $F=F_{in}=F_{out}$ olacaktır.

Klasik olarak Goldmann tarafından tariflenen basit hidrolik model; aköz hümr akımını pasif, enerji bağımlı olmayan ve belirli basınç gradyenti altında gözü yalnızca trabeküler ağ üzerinden terkeden kitlesel sıvı hareketi şeklinde düşünmüştür(21,22).

$$\Delta P = P_i - P_e = F = C_{trab} (P_i - P_e)$$

Bu ilişki aslında oldukça basite indirgenmiştir. Trabeküler yarıklar ve siliyer adale demetleri arasında boşluk sınırlaması olmadığından, sıvı, ön kamara açısında siliyer adale üzerinden de doku boşluklarına geçebilir. Bu boşluklar suprakoroide açılır, böylece sıvı buradan skleral yapı veya perivasküler-perinöral skleral boşluklarca episkleral dokulara geçer. Bu yolla sıvı siliyer adale, siliyer proses ve koroidden gelen sıvı ile karışır.

TA üzerinden sıvının ön kamarayı terketmesi ve Schlemm kanalına girmesi basınç bağımlıdır; ancak uveoskleral drenaj inflamasyonsuz gözde 7 mmHg'nın üzerindeki basınç seviyelerinde basınç bağımlı değildir. TDA ve USDA miktarı her ne kadar maymun gözünde eşit oranda (% 35-50) ise de USDAK (Cu) yalnızca 0.01-0.02 $\mu\text{l}/\text{dk}$ mmHg'dır. Böylece Cu, total C'nin % 5'ini oluşturmaktadır(21,22).

AH yapımının ultrafiltrasyon kısmı basınç duyarlıdır. Göziçi basıncı arttıkça azalır. Bu olgu sayısal nitelikte olup, yalancı dışaakım kolaylığı (psödofasilite) olarak söylenir. Çünkü basınca bağlı aköz yapımı azalması, tonografide dışaakım kolaylığında artma varmış gibi gözlemlenebilir. Ancak izotop çalışmaları psödofasilitenin totalin % 5-10'unu geçmediğini göstermiştir.

$$F_{in} = f_{out} = C \text{ trab} (GIB - P_e) + F_u$$

C trab, GIB'ndan veya P_e 'den tamamen bağımsız değildir. İnsan ve maymun gözünde C trab, GIB'nın her mmHg yükselişi başına % 1-2 azalır; buna sebep muhtemelen Schlemm kanalı ve trabeküler ağa baskıdır. P_e arttıkça C trab artar; bu da muhtemelen Schlemm kanalının şişmesi ile bütüşen segmentlerin açılmasına bağlıdır. P_e arttıkça GIB'i da artar, bu artış 1/1 oranından azdır.

Normal steady-state şartlarında; C trab ile karşılaştırıldığında Cps ve Cu o denli az; C trab'ın GIB'na bağımlılığı o denli küçük ve P_e değişimine karşı GIB değişmesi ise 1:1 den az olduğundan AH dinamiği şu şekilde uyarlanabilir.

$$F_{out} = F_{in} = C \text{ trab} (P_i - P_e) + F_u$$

$$2.5 = 0.3 (16 - 9) + 0.4$$

- a) $F_{in} = F_{out} = 2.5 \mu\text{l}/\text{dk}$
- b) $F_u = 0.4 \mu\text{l}/\text{dk}$
- c) $P_i = 16 \text{ mmHg}$
- d) $P_e = 9 \text{ mmHg}$
- e) $C \text{ trab} = 0.3 \mu\text{l}/\text{dk mmHg}$

Bir ilacın GİB'nı artırması için aköz yapımını (F_{in}) veya episkleral ven basıncını (P_e) yükseltmesi; TDAK ($C \text{ trab}$) veya USDA (F_u); azaltması veya bu etkileri birarada göstermesi beklenir(21,22).

GÖZİÇİ BASINCI (GİB)

Fonksiyonel açıdan bakıldığında "normal" GİB, glokomatöz optik sinir başı hasarı ile sonuçlanmayan basınçtır.

Normal GİB 10-20 mmHg arasında değişir. Her göz aynı göziçi basıncına sahip olmadığından, normal basınç spesifik bir ölçüm olarak belirlenemez. Bu nedenle genel popülasyondaki ve glokomlu hasara uğramış bireylerdeki GİB dağılımına ait bilgilerden yola çıkarak, değişik basınç değerlerinde glokomun gelişme şansını izafi olarak belirlemek gerekir (31,40).

GİB dağılımı çalışmaları, GİB'nı 21 mmHg'ya dek pik yapan normal çan eğrisi yapacak şekilde çıkarmıştır. Frekans dağılım eğrilerinde, dağılım eğrisinin altında kalan alanın % 95'i, ortalamanın iki standard sapması arasına düşmemektedir. Bundan dolayı "normal" GİB'nın üst sınırının 20.5 mmHg olması gerekmektedir. Zaten bu değer ortalama GİB olan $15.5 \pm 2.6 \text{ mmHg}$ 'nın iki standard sapmasının üzerinde olduğu gibi, "normal" GİB'na sahip her göz de glokomatöz hasara bağışık değildir. Her

bir vakada "normal" basınç bireysel bir belirlemedir ve hiç bir spesifik GİB değeri "normal" gözleri, glokomatöz hasar gelişmeyecek olan diğer gözlerden ayırdettiremez(40).

40 yaşından sonra GİB'nin ve standard sapmasının arttığı gözlenmiştir. Ailede glokom hikayesi olanlarda GİB'nda yükselme eğilimi vardır.

Oturur durumdan yatar duruma geçildiğinde GİB bir miktar (0.3-6.0 mmHg) artar. Glokomlu, Low-tension glokomlu veya retinal ven tıkanıklığı olan gözlerde bu artış daha da barizdir. Sistemik hipertansiyonlularda da aynı durum söz konusudur. Jogging ve bisiklet sporu GİB'nı normal bireylerde % 24, glokomlularda % 30 oranda düşürür. Valsalva manevrası ve göz kapağını sıkma gibi eylemler GİB'nı artırır(40).

Trikloretilen ve ketamin GİB'nı yükseltir, diğer genel anestetikler ise düşürür. Depolarizan adale gevşeticileri (süksinilkolin, süksametonyum) ise kısa süreli GİB artışı sağladıklarından göziçi ameliyatlarında kullanılmamalıdır. Alkol, eroin, marihuana GİB'nı azaltırken, sigara(tütün) içimi ise artırır. Steroidlerin sistemik, topikal ve perioküler uygulanımı GİB'nı yükseltebilir(20,40).

GİB ölçümü (tonometri), tonometre ile yapılır. Ölçüm için indentasyon (çökertme) veya applanasyon (düzleştirme) yöntemi kullanılır.

Çökertme (indentasyon): Bu, bir pistonun yumuşak gözü sert gözden daha fazla çökertmesi esasına dayanır. Schiotz tonometresi ve pnömotonometre bu yönteme örnektir.

Applanasyon (düzleştirme): GİB'nı korneayı düzleştiren bir güce karşı ölçer. Imbert-Fick kanununa uygundur; şöyle ki küre içindeki basınç, kürenin bir kısmını düzeltmek için dışardan uygulanan kuvvetin, düzleştirilen küre alanına bölünmesi ile elde edilen değere eşittir ($P=F/A$).

Kornea yüzeyi ideal şartlarda küresel olmadığından ve göz yaşı filmi tabakasının da yüzey gerilimi söz konusu olduğundan uygun düzeltmeler yapılmıştır. Goldmann applanasyon tonometresi değişken kuvvetli applanasyon tonometrisi türündedir. Ucu 3.06 mm^2 'lik bir alanı düzleştirir ve 0.05 ml 'lik bir hacim yer değişimine sebep olur. Ayrıca % 3'lük bir fazla ölçüm yapması da söz konusudur(20,40).

GİB'nın 24 saat boyunca değişimi (sirkadyen ritmi), çeşitli zamanlarda ayrıntılı incelenmiştir. Sirkadyen GİB eğrileri iki büyük grupta incelenebilir: regüler (düzenli) olanlar: farklı gözlerde birbirine benzer biyoritm vardır; irregüler (düzensiz) olanlarda ise (GİB) piklerinin rastgele olduğu gözlenir. Katavisto düzenli GİB eğrilerini 4 grupta incelemiştir(47).

a. **Sabah Tipi:** GİB sabah 4-8 arası pik yapar, gündüz veya gece en düşüktür.

b. **Gündüz Tipi:** Gün boyunca GİB Pik yapar (genellikle öğleden önce bazen de öğleden sonra) ve en düşük GİB gece veya akşam ölçülür.

c. **Gece Tipi:** GİB, en yüksek gece yarısı ile sabah 04 arası, en düşük ise gün boyunca ölçülür.

d. **Düz Tip:** Sirkadyen GİB değişimi çok azdır, faz ile karakterli değildir.

Sirkadyen ritmin değişim sınırları normal bireylerde 3-5 mm'den az, glokomlu bireylerde 5-14 mm, okuler hipertansiyonlularda ise ortalama 5.5 mmHg gibi bulunmuştur(47).

TONOGRAFİ

Göze dıştan basınç uygulandığında AH dışaakımı artar ve GİB'nda düşme meydana gelir. Glokomlu gözde dışaakıma direnç artması nedeniyle bu düşüş daha yavaş meydana gelir. 1950'de Grant, göze dıştan ağırlık uygulayarak GİB'ndaki düşmeyi ölçme ve değerlendirme tekniği olan tonografiyi tarifledi ve formüller geliştirdi. Schioltz tonometresinin 4 dakika süre ile göze uygulanması ve GİB'ndaki değişikliklerin kaydedilmesi esasına dayalı olarak nomogramlar ve çeşitli parametreler geliştirildi. Belirli zaman (t) da korneal çökertme hacmi ve gözün gerilme hacmi arasındaki fark ΔV (t zamanda gözden uzaklaştırılan sıvı miktarı)dir. Friedenwald'ın verilerinden faydalanarak grant ΔV değerini veren tablolar geliştirdi ve bunlardan yola çıkılarak C değeri hesaplanabildi(30,34).

Gözün sertliği, episkleral ven basıncı, psödofasilite ve GİB tonografinin sonucunu etkileyen faktörlerdir. Normal bireylerde C değeri 0.15-0.34 $\mu\text{l}/\text{dk mmHg}$ (ortalama 0.24) dir.

Tonografi Tekniği: Önce applanasyon tonometrisi ile GİB ölçülür ve tonografide uygulanacak ağırlık belirlenir. Göz topikal anestezisi sağlanıp hasta sırtüstü yatar vaziyette iken Schioltz tonometresi 4 dakika süre ile göze uygulanır. Başlangıç ve bitiş GİB değerlerinden yola çıkılarak c, f ve P_0/c oranları hesaplanır. Tonografi teşhis ve tedaviyi yönlendirmeden ziyade araştırma çalışmalarına yardımcı bir yöntem olarak kabul edilmelidir(30).

GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Glokom ilaçları etki mekanizmalarının yeri açısından iki grupta toplanabilir (Tablo 3).

I. Direkt etki eden ilaçlar

A. Enzim inhibitörleri

B. Hiperozmotik ajanlar

II. Reseptör aracılığı ile etki eden ilaçlar

A. Otakoidler (endojen biyolojik aktif maddeler): Örneğin; Asetil kolin, Adrenalin, Dopamin vs.

B. Otakoidlerin analogları veya antagonistleri (Bu grup ilaçlar adrenerjik, kolinerjik ve dopaminerjik ajanlar veya antagonistleri olarak da söylenebilir).

Tablo 3. Direkt Etkili ve Reseptör Aracılı Glokom İlaçlarının Özellikleri

	Direkt Etkili	Reseptör Aracılı
İlacın Tipi	Enzim inhibitörleri, hiperosmotik ajanlar	Otakoidler, bunların analogları veya antagonistleri
Örnek	Asetazolamid, DFP*, PI*	Pilokarpin, Timolol, Asetil kolin
Etki Alanı	Non-spesifik (tüm hücrelere)	Hedef hücrelere spesifik
Etkisinin Özelliği	Fizyolojik değil (biyo - kimyasal)	Fizyolojik (farmakolojik)
Yan Etkileri	Genel	Seçici

*DFP (diizopropil florofosfat) veya ekotiyopat (fosfolin) iodid (PI) aslında direkt etkili, non-spesifik enzim inhibitörleri olup endojen Asetil kolin birikimine sebep olurlar.

Enzim İnhibitörleri

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ): Bu ilaçlar Na^+ hareketi için gerekli olan bikarbonatın oluşmasını katalize eden karbonik anhidraz enzimini engelleyerek AH yapımını azaltırlar. En kuvvetli antiglokom ilaçlar olup GİB'ni % 40-60 civarında düşürürler. Etkileri 1 saat sonra başlar ve 4.saatte pik yapar, 6-12 saat sonra sona erer. Oral, parenteral ve ayrıca uzun etkili preparatları vardır. Son zamanlarda topikal uygulama için de preparatları denenmektedir. KAİ'leri grubunda asetazolamid, metazolamid, etoxozolamid ve diklorfenamid sayılabilir. En yaygın asetazolamid kullanılmaktadır.

KAİ'lerinin yan etkileri fazladır. Uzun süre kullanım sonrası halsizlik, kırgınlık, depresyon, kilo kaybı ve libido azalmasının yanısıra metabolik asidoz, gastrik irritasyon, karın ağrıları, ishal, bulantı, böbrek taşı oluşumu, kan diskrazisi ve Stevens-Johnson sendromuna benzer tablo gelişebilir(15,20).

Kolinesteraz İnhibitörleri: Parasempatomimetik etki gösterirler. Kolinesterazı yıkarak Asetilkolin (Ach) birikimine yol açarlar. Bunlar fizostigmin (eserin), echotiophate (phospholine) iodide, demecarium bromide, diisopropylfluorophosphat (isofluorophate) olarak sayılabilir. Bu ilaçlar her ne kadar Ach birikimi ile etki gösteriyorlarsa da reseptör aracılı grupta değil de kolinesterazı yıktıkları için enzimi inhibitörleri grubunda incelenirler(3,4,20,35).

II. Reseptör Aracılığı İle Etki Eden (Reseptör Aracılı) İlaçlar

A. Kolinerjik Sistem Reseptörleri İle Etki Edenler

Kolinerjik Agonistler: Muskarinik agonist olan pilokarpin Ach'in analogudur. Kimyasal olarak Ach'e benzememekle beraber endojen agonistidir. Ach'in kendisi korneada hızla hidrolize olur ve göze geçemez. Pilocarpin ise Ach ile aynı etkiyi gösterir ve direkt olarak reseptörlere etki eder. GİB'nı düşürücü etkisi 20 dakikada başlar, 1.5 saatte pik yapar ve uzun süreli etki için Ocusert sistemleri de geliştirilmiştir.

Diğer kolinerjik agonist olan Carbachol ise aynı pilokarpin benzeri etki gösterir, ancak pilokarpine dirençli vakalarda kullanılabilir. Etkisi 40 dakikada başlar ve 8-12 saat sürer.

İster direkt etkili isterse reseptör aracılı olsun tüm parasempatikler yan etkiye sahiptirler. Miyozis, gece görme güçlüğü, görme alanı darlığı, lens kesafeti akomodasyona bağlı miyopi, iris kistleri ve pupil bloğuna bağlı açığı kapanması atakları olabilir. Ayrıca kolinerjik inhibitörlerinin uzun süreli etkileri nedeniyle genel anestezi alacak hastada 15 gün önceden kesilmeleri ve anestezi ekibinin bu durumdan haberdar edilmesi gerekir. Çünkü süksinil kolinin yıkımını sağlayan kolinesterazın inhibisyonu, uyanma sırasında uzamış apneye sebep olabilir(20,35).

B. Adrenerjik Sistem Reseptörleri İle Etki Edenler

Adrenerjik sistem α ve β reseptörler aracılığı ile etki eder.

a. Seçici Olmayan (Non-selektif) Adrenerjik Agonistler

Adrenalin=Epinefrin: Aköz akımını, trabeküler dışaakımı ve uveoskleral dışaakımı etkiler. Etkisi damlatıldıktan 1-2 saat sonra başlar ve 12-24 saat sürer. Lokal yan etki olarak batma, baş ağrısı, allerjik blefarokonjonktivit, hiperemi, gözyaşı drenaj sistemi tıkanıklığı, konjunktiva pigmentasyonu sayılabilir. Ayrıca dar açılı gözlerde akut açı kapanması glokomu ve lensi çıkarılmış gözlerde kistoid makula ödemeine sebep olabilir. Sistemik olarak prematüre kalp atımları ve aritmiye yol açabilir. Primer açık açılı glokomuların % 30'u epinefrin ile tedaviye her zaman cevap vermeyebilir. Ticari amaçlı % 1'lik solüsyonları vardır(20, 32).

Dipivefrin=Dipivalylepinefrin: Göze geçtikten sonra epinefrine çevrilir. Korneaya geçişi epinefrinden 17 kat fazladır. % 0.1'lik konsantrasyonu epinefrinin % 1'lik konsantrasyonu ile aynı etkiye sahiptir(20).

Ayrıca norepinefrinin granüllerde depolanmasını engelleyerek presinaptik sempatektomi yapan guanetidin'de epinefrinin etkisini potansiyelize eder. Damla olarak preparatları vardır.

b. Seçici (Selektif) Adrenerjik Agonistler

α_1 -selektif adrenerjik agonistler olan fenilefrin ve metoksamin ile α_2 selektif klonidin ve para-amino klonidin muhtemelen aköz yapımını azaltarak GİB'nı düşürürler(32).

β selektif isoproterenol da trabeküler dışaakımı artırarak ve aköz yapımını azaltarak GİB'nı düşürür(32).

c. α -Adrenerjik Antagonistler

α_3 antagonisti olan prazosin ve α_2 antagonisti olan rawfolsin AH yapısını azaltır.

d. β -Adrenerjik Antagonistler= β -Blokörleri

Halen en yaygın kullanılan glokom ilaçlarıdır. En çok bilinenleri timolol, levobunolol ve betaxolol'dur. Timolol β_1 ve β_2 'lere, levobunolol daha çok β_2 'lere, betaxolol ise β_1 'lere etkilidir. Primer olarak AH yapısını azaltarak GİB'nı düşürürler. Bunu pigmentsiz epitel hücrelerindeki β_2 reseptörlerin blokajı ile sağlarlar(32).

Yapısal farklılığa sahip çoğu β -blokerler GİB'nı azaltırlar, ancak GİB'nı en etkili düşürmede farmakodinamik faktörlerin, β_2/β_1 selektifliği oranından veya mutlak reseptör afinitesinden daha önemli olduğu düşünülmektedir.

Reseptör afinitesi sistemik yan etkide önemlidir. Örneğin β_1 selektif ajanların (betaxolol) kalbe etkileri fazla iken, β_2 selektif ajanların solunum sistemine etkileri fazladır(32).

GİB'nı düşürücü etki hemen hepsinde β reseptörlerden ayrı bir sistemle de sağlayabilecekleri düşünülmüş ve siliyer cisim kapiller damar yapısında etkileri olduğu ileri sürülmüştür(32).

Her üç β -bloker ajanın halihazırda % 0.25-% 0.5'lik damla şeklinde preparatları olup günlük tek veya genellikle iki doz halinde uygulanırlar.

C. Dopaminerjik Sistem Etkili İlaçlar

Dopamin hayvanlarda AH yapımını azaltarak GİB'nı düşürür.

Dopamin 1 (DA₁) agonistleri (Fenoldapam) GİB'nı yükseltirler.

DA₂ agonistleri (bromokriptin, pergolid) ise AH yapımını azaltarak GİB'nı düşürürler. Bunların presinaptik norepinefrin salınımını inhibe ederek GİB'nı azalttıkları da düşünülmüştür(32).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar ile epinefrin, dipivefrin ve paraaminoklonidinin GİB'nı düşürücü etkilerinin topikal veya sistemik siklooksijenaz enzimi inhibitörlerince (aspirin, indometazin, flurbiprofen) engellendiğinin gösterilmesi, bu ajanların GİB'nı düşürücü etkilerinin PG'ler aracılığı ile olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle non-steroid antienflamatuar ilaç kullananlarda epinefrin ve dipivefrinin GİB'nı düşürücü etkisinin azalması beklenmelidir(9).

GLOKOM TEDAVİSİNE FİZYOLOJİK YAKLAŞIM

Tarihsel olarak glokom tedavisine yaklaşım, GİB'ını düşüren bir ilacın en azından ciddi yan etkileri ortaya çıkıncaya dek kullanılması olmuştur. Uzun süreler, glokoma bağlı görme alanı kaybına yalnızca yüksek GİB'nın sebep olduğu düşünüldüğünden GİB'nın düşürülmesi glokom tedavisinin esas amacı olagelmıştır(3,4).

Görme alanı kaybını önlemede halihazır tedavi yöntemlerinin etkinliği konusunda şüpheler çoğalmış olmakla birlikte, yüz yıldır söylenmekte olan "GİB ne denli düşerse, görme alanı kaybı da o denli az olur" fikri halen geçerliliğini korumaktadır. Bu yargı, ganglion hücre akson-

larındaki hasarın damarsal tehditler sonucu mu-ki bu durum peripapiller perfüzyon basıncının lokal yetersizliği demektir- yoksa lamina kribrozanın distorsiyonu gibi mekanik faktörler sonucu mu olduğuna bakılmaksızın doğrudur. Bununla birlikte azaltılmış GİB -eğer hipotensif ajan direkt veya indirekt olarak bu aksonların fonksiyonel bütünlüğünü tehdit etmiyorsa- görme alanı kaybını önleyebilir. Aslında GİB'ni düşürmek için kullanılan ilaçların görme fonksiyonu üzerinde tehlikeli etkilerinin olabileceği ihtimali üzerinde çok az durulmuştur(3,4). Kısacası, glokom tedavisine fizyolojik yaklaşımın ana kuralı; glokomdan en çok zarar göreceğ olan retina ve ganglion hücre aksonları gibi göz dokularının fiziksel bütünlüğünü ve metabolik değişiklikleri direkt veya indirekt olarak tehdit eden fizyolojik veya farmakolojik olaylara dayalı cerrahi veya medikal tedavi yöntemlerinden kaçınılmaktadır(3,4).

CERRAHİ TEDAVİ Mİ? FARMAKOLOJİK TEDAVİ Mİ?

Glokomun tıbbi tedavisinde köklü bir hamle oluncaya dek cerrahi müdahalenin görme alanı kaybına karşı en önemli mücadele yöntemi olduğu bilinmelidir.

Aköz akımı azaltılmasının ön segment dokularının metabolik madde alışverişini tehdit etmesi ve retinanın hücre dışı bölümlerinden zararlı maddelerin uzaklaştırılmasını engelleyebileceği akılda tutulmalıdır. Burdan başka GİB' nin en uygun şekilde kontrolünü sağlayan filtran cerrahi (fail-safe valv) yöntemlerinin de akla ilk gelen fizyolojik yaklaşım olmaları düşünülemez, çünkü aköz akımının tek bir noktaya yönlendirilmesi, sadece geride az iş gören trabeküler ağ bölgelerini (under-perfüzyona maruz kalan ağ kısmı) değil, aynı zamanda lenste ve yapay

dışaakım deliğinin uzağındaki kornea bölümlerinde de metabolik alışverişi ters yönde etkileyecektir. Bu durum özellikle iridektomili filtran operasyonlar için daha da geçerlidir(3,4).

AKÖZ YAPIMININ AZALTILMASI MI? DIŞAAKIMIN ARTIRILMASI MI?

GİB'ni uzun süreli düşürülmesine yönelik pratik yaklaşımlar: aköz akımını azaltmak ve dışaakımı artırmaktır. Fizyolojik açıdan aköz akımının dolayısıyla yapımının azaltılması, ön segment dokularının beslenme emniyetini tehlikeye atar. İlaveten; retinanın ürettiği bazı maddeler kan-retina engelini geçemezler. Ayrıca vitreus aracılığı ile bazı maddelerin difüzyonu ve aköz akım ile bunların gözden uzaklaştırılması retinanın lenfatik drenajı sayılır. Ganglion hücre aksonları optik sinir başına retinanın en yüzeysel tabakalarından geçerek ulaştığı için aköz akımının azalması ile vitreusun kimyasal bileşiminde meydana gelebilecek bir değişiklik bu hassas yapıların aksi yönde etkilenmesine neden olabilir(3,4). Böylece aköz akımının azaltılması sadece ön segment dokularının değil aynı zamanda ganglion hücre aksonlarının teşkil ettiği mikro çevrenin hayatiyetini tehdit ettiğinden fizyolojik glokom tedavisine ters düşmektedir. Bu nedenle tedaviye yaklaşım aköz dışaakımına karşı direncin azaltılması yolunda yoğunlaştırılmalıdır(3,4).

KONVANSİYONEL DIŞAAKIM KOLAYLIĞININ ARTIRILMASINA KARŞI UVEOSKLERAL DIŞAAKIM KOLAYLIĞININ ARTIRILMASI

Çalışmalar glokomun genellikle azalmış dışaakım kolaylığı ile birlikte olduğunu göstermiştir. Uveoskleral dışaakım (USDA) tamamen GİB'na bağımlı olmadığından azalmış tonografik dışaakım kolaylığı (DAK) konvan-

siyonel dışaakımın bozulduğunu gösterir. İnsan gözünde USDA'nın yağ ve hastalıkla ilgili olarak total dışaakıma katkısı tam belirlenmiş değildir. Bu durumda konvansiyonel dışaakım veya USDA'dan hangisinin artırılmasının daha iyi bir yaklaşım olacağına karar verilemeyebilir. Yine hangi dışaakım yolunun olaydan primer etkilendiğinden ziyade dışaakıma direncin nasıl düşürüleceği daha önemlidir. Örneğin pilokarpin ve diğer kolinomimetikler GİB'ni düşürmede optimal bir yaklaşım olarak kabul edilemezler, çünkü pilokarpin siliyer adaleyi kasarak konvansiyonel dışaakımı artırırken, USDA'ı azaltır(3,4).

DİREKT ETKİLİ İLAÇLARA KARŞI RESEPTÖR ARACILI İLAÇLAR

Bir ilaç ister aköz akımını azaltsın, isterse dışaakımı artırsın, etkisini reseptör aracılığı ile veya direkt olarak gösterir (Tablo 3). Reseptör aracılı ilaçların etkileri spesifik reseptörlerin bulunduğu hücreler üzerine olurken, KAI'leri gibi direkt etki eden ilaçlar bir enzimi veya enzimler grubunu engellerler ve spesifik özellikleri yoktur. Kolinesteraz inhibitörleri de aslında kolinesterazı inhibe ederek Ach birikimine yol açar ve bu yolla etki ederler, ancak spesifik olmalarını nedeniyle tüm direkt etkili diğer ajanlar gibi genel yan etkilere sahiptirler(3,4).

RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNE KARŞI RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Reseptör aracılığı ile etki eden ilaçlar; reseptörleri uyararak hücre içi olayları başlatan agonistler ve reseptörleri engelleyerek endojen aracılarda aktive edilmelerini önleyen antagonistler olarak sınıflandırılabilir. Doğal aracılardan çoğu agonisttir, antagonistlerin çoğunun ise istenmeyen yan etkileri, hatta toksik etkileri vardır. Örneğin

midriazis esnasında iris sfinklerinin inhibisyonu; kolinerjik reseptör antagonistlerinin salınımı ile değil de adrenerjik inhibitör reseptörlerin uyarılması ile sağlanır. Aslında bu tür antagonist ve blokör ajanlar mesela atropin ve kürar gibi, aracı olmaktan ziyade toksin olarak düşünülmelidir(3,4).

Oftalmolojide, doğal agonistlerin yapısal benzeri olmamakla beraber onların etkilerini andıran çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Örneğin, pilokarpin endojen agonisti olan Asetilkoline kimyasal yapı olarak benzemez. Ach'in topikal kullanılması ile hiç etki gösterememesi nedeniyle bu kolinomimetik ajan Ach yerine kullanılır. Bununla birlikte fizyolojik açıdan, söz konusu otakoid (vücutta üretilen biyolojik aktif madde)'in topikal uygulanması uygun görünmektedir. Bu tür otakoidler veya kimyasal olarak bunlara çok benzeyen ilaçların en az toksik etkileri olduğu düşünülebilir. Böylece; fizyolojik açıdan; topikal uygulamada göze en iyi geçen ve en az sistemik yan etkiye sahip otakoid alt grubu glokom tedavisinde uygun seçenek olabilir.

FARKLI OTAKOİD TÜRLERİNİN AVANTAJLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Hormonlara Karşı Nörotransmittörler

Nörotransmittörler (sinir iletimi araçları, NIM), hormonlar ve lokal hormonlar vücutta yapılan biyolojik aktif maddeler anlamına gelen otakoid ismi altında toplanabilirler.

Salındıktan sonra hızla yeniden emilimleri ve inaktive edilmeleri nedeniyle nörotransmittörlerin eylemleri sınırlıdır. Yarı ömürlerinin

kısa oluşundan dolayı sadece salındıkları kas-sinir kavşağındaki reseptörler veya postsinaptik veya otonomik hedef organları etkilerler. Böylece sinir aracılı cevabın özgüllüğü reseptör özgülüğünden değil, uyarı özgülüğünden kaynaklanır. Dolayısıyla aynı NIM farklı sinirler ve aksyon demetlerince kontrol edilen antagonistik etkiye aracı olabilir. Örneğin, kolun fleksiyon ve ekstansiyonu birbirine zıt hareketler olmasına rağmen aynı NIM yani Ach aracılığıyla olur. Bu Ach'in hızlı inaktivasyonundan kaynaklanır. Ancak hızlı hidrolize olmayan nikotinic agonistinin sistemik verilmesi fizyolojik antagonizme ve paralitık kasılmaya yol açar. Bunun en çarpıcı örneği Ach agonisti olan pilokarpinde görülür. Topikal pilokarpin siliyer adalenin kasılması ile uveoskleral dışaakımın azalmasına ve miyozise yol açar. Bundan dolayı bir NIM'ün veya etkisini taklit eden herhangi bir agonistin gözde istenmeyen etkileri çıkabilir (3,4).

Otonom sistemin adrenerjik ve kolinerjik reseptörlerinin hassasiyeti ortamdaki agonistlerin lokal konsantrasyonu ile de ilgilidir.

Uzun süre karanlıkta tutulan hayvanlarda iris sfinkterine gelen normal uyarı girişi azalacağı için pilokarpin ve karbakola karşı sfinkter hassasiyeti artar, bunun tersi de doğrudur. Bu da NIM'lerin veya NIM'lerin etkilerini taklit eden ilaçların uzun süreli etkilerinin uygun olmadığını göstermektedir, çünkü mekanizmaları agonistin ortamdaki konsantrasyonuna karşı hassasiyetine göre ayarlanmıştır.

Böylece tabii olarak oluşan NIM'lerin kullanılışı önlenmediği takdirde inaktivasyon veya sinir ucundan geri alınimleri nedeniyle komplikedir. Diğer yandan bu NIM'lerin analogları geç metabolize olsalar ve

ortamdan geç uzaklaşsalar da farklı hedef organlarda antagonistik etkiye sahip olduklarından diğer problemlere sebep olacaklardır. Ayrıca, NIM reseptörlerinin hassasiyeti agonistin devamlı varlığı nedeniyle baskılanabilir.

Buradan NIM'lerin veya etkilerini taklit eden ilaçların, glokomun uzun süreli tedavisi için uygun olmadığı söylenebilir(3,4).

GLOKOM TEDAVİSİNDE HORMONLARA KARŞI LOKAL HORMONLAR

Hormonlar vücutta fizyolojik olayların uzun süreli eşgüdümünü sağlayan otakoidlerdir. NIM'lerden farklı reseptör mekanizmaları vardır. Hormonlar salındıkları yerden dolaşım ile vücudun her yerine dağılırlar, yarı ömürleri fazladır, uzun süreli olaylara aracılık ederler. En önemlisi ise -NIM'lerin etkisine benzemeksizin- bir hormonun farklı hedef organlardaki etkileri uyum içindedir.

Sistemik yan etkilerinin görülebilmesi nedeniyle GİB'nın düşürülmesinde hormonların topikal kullanımı sakıncalıdır.

Lokal hormonlar (LH) ise bir dolaşım süresi boyunca metabolik inaktivasyona uğrarlar ve hızla dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Sadece uygulandıkları yerde etkilerini gösterirler. LH'lar otakoidirler ve hücrelerden salınmalarını takiben aynı organ kompleksinde hedef yerlerini etkilerler ve genel dolaşım ile vücudun diğer yerlerine ulaşmadan önce ya inaktivasyon, ya atılım veya her ikisi ile birden uzaklaştırılırlar(3,4).

Aslında halen, eskiden beri otakoid adı altında incelenen hormonlar ve NIM'lerin başlı başına incelenmelerinin gerektiği; lokal hormonların esas otakoid tanımına girdikleri düşünülmektedir. Gerçek bir NIM olan

Açık olarak, NIM veya lokal hormon ortak grubunda incelenebilecek P maddesi, anjiotensin gibi araçlar da unutulmamalıdır. Lokal hormonlar grubunda ise histamin, serotonin ve prostaglandinler sayılabilir(24).

GLOKOM TEDAVİSİNE EN UYGUN FİZYOLOJİK YAKLAŞIM: TOPIKAL LOKAL HORMONLAR VEYA PRODRUG (Ön ilaç) ANALOGLARI

Gözün ürettiği LH'lar göz içinde etki gösterirler, topikal uygulanan LH'un hızlı inaktivasyonu ile sistemik etkisi asgariye indirilmiştir. Bu nedenle otakoidler halen kullanılmakta olan glokom ilaçlarına karşı tezat teşkil etmektedir. Örneğin sistemik kullanım için geliştirilmiş olan timolol, topikal uygulama sonrası gözden, nazolakrimal kanal ve nazofarinks mukozasından hızla emilerek (first by-pass) karaciğere gelmekte ve bu yolla bile oral alınışından daha fazla sistemik etkiye sebep olabilmektedir.

Fizyolojik açıdan oküler hipertansif özellikleri olan ve doğal oluşum haliyle kullanılabilen otakoid en uygun glokom ilacı gibi görünmektedir. Ancak bunun da oftalmik taşıyıcı (vehikül) solüsyonunda stabil olması ve korneaya kolayca geçebilmesi için doğal şeklinde bir takım kimyasal değişimler yapmak gerekebilir.

Bu amaçla doğal olarak oluşan bir lokal hormonun ön ilaç maddesinin kullanımı en fizyolojik yaklaşımdır, çünkü ön ilaç maddesi kendisinden biyolojik aktif kısım serbestleşecek olan bir bileşimdir. Böylece lokal bir hormon, oküler amaçlı farmakodinamik ve farmakokinetik avantajları saklı tutulmak kaydı ile korneadan geçişini kolaylaştırmak için yapısal değişikliğe uğratılabilir(3,4).

Tüm bu teorik yaklaşımlardan sonra; glokoma uzun süreli tedavisinde lokal hormon olarak etki gösteren otakoidlerin bir alt grubundan uygun bir oküler hipotensif ajan elde edilip edilemeyeceği konusu ortaya çıkmaktadır. Aşağıda da değinileceği gibi lokal hormonların bir sınıfı olan eikozanoidlerin (ikozanoidler) deney hayvanlarında, normal ve glokumlu insan gözlerinde GİB'ni etkili olarak düşüren çeşitli üyeleri olduğu bulunmuştur.

PROSTAGLANDİNLER

Glokoma tedavisinde en fizyolojik yaklaşımın lokal hormonların topikal uygulanması olabileceğini ve ikozanoidlerin alt gruplarından uygun olanlarının bu amaçla kullanılabileceğini yukarıda belirttik. Bu amaca en uygun eikozanoidler prostaglandin (PG)' lerdir.

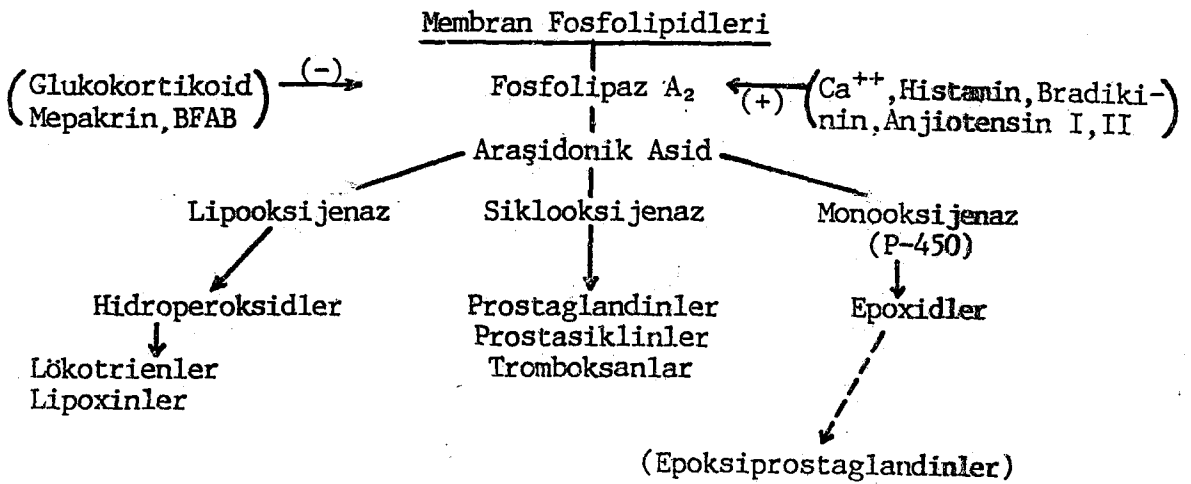
PG'ler yirmi karbon atomlu, hipotetik doymuş yağ asidi olan prostanoid asitten türeyen (prostanoid) ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. Prostanoidlere ikozanoid-eikozanoidler de denir. Prostanoid asidin vücutta en yaygın bulunan türevi olan araşidonik asid (AA) prostanoid yolunda ilk basamaktır. AA, hücre membran fosfolipidlerinin enzimatik (fosfolipaz A₂) hidrolizi ile oluşur (Tablo 4)(37). Bundan sonra üç ayrı enzim sistemi devreye girer. Mikrozomal bir enzim olan ve tüm hücrelerde bulunan PG sentetazın bir bileşeni olan siklooksijenaz enzim sistemi ile PG'ler, prostasiklinler ve tromboxanlar, lipooksijenaz enzim sistemi ile lökotrienler ve monooksijenaz yolu ile epoxidler oluşur(24).

PG'ler yapılarındaki siklopentan halkasına bağlı katılımların durumuna göre E,F,D,A,B,C olarak ayrılırlar. E,F ve D primer PG'lerdir. A,B

ve C grubu PG'ler E grubundan türetilir ve biyolojik önemleri yoktur. Ayrıca yapılarında tekli, ikili ve üçlü bağ taşımalarına bağlı olarak da 1, 2, 3 serisine girerler(24).

PG sentezinde ilk basamak olan fosfolipaz A₂ enzimi Ca⁺⁺, histamin, bradikinin ve türevleri, anjiotensin I, II tarafından aktive edilir. Glukokortikoidler, mepakrin ve bromfenilasetilbromür (BFAB) ise bu enzimi inhibe eder. Siklooksijenaz enzim sistemi ise aspirin, indometazin ve diğer antienflamatuar ilaçlar tarafından inhibe edilir. PG E ve F'ler sentez edildikleri dokulardaki enzimler tarafından veya dolaşımında akciğer, karaciğer veya böbrekten geçerken süratle inaktive edilirler. İnaktivasyonda en önemli organ akciğer olup, akciğerlerden ilk geçişleri de % 95 oranında inaktive edilirler. Bu nedenle dokudan dolaşıma salıverildiklerinde belirgin sistemik etki yapmazlar(24).

Tablo 4. Araşidonik Asid Yolu İle PG Sentez Basamakları ve Bu Basamaklarda Etkili Ajanlar



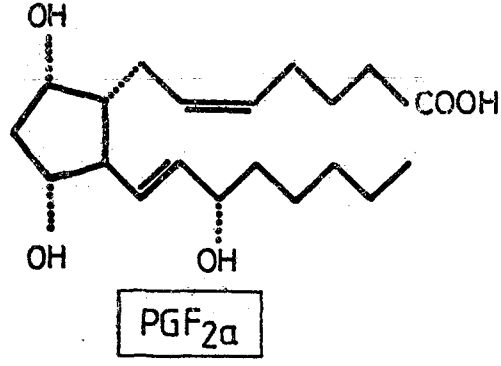
Prostaglandin adı 1934'de konmasına rağmen keşfinden önce çoğu dokularda sentezlenen ve değişik organlarda etki gösteren, vücudun her yerinde rastlanabilen bir hormon olduğu düşünülüyordu(7).

İlk kez Ambache, tavşan gözünde irritatif cevabın araçlarını araştırırken tavşan irisinden irin adını verdiği özütü ortaya koydu. Bu özütün E ve F tipi PG'ler içerdiği gösterildi. Ardından son çalışmalar ile irin'in henüz bilinmeyen diğer eikozanoidleri de içerdiği ve önceleri E ve F'e atfedilen bazı etkilerin de aslında irindeki diğer eikozanoidlerce meydana getirildiği ortaya çıktı(7).

Oküler irritasyona cevap olarak irin'in rolü belirlendiğinden bu yana sentetik PG'ler kullanılarak bu rolün ayrıntılı ortaya çıkarılması için çalışmalar yapıldı.

Kanüle edilmiş tavşan gözünde PG'lerin ön kamaraya salınımı kan-aköz engelinde yıkılma, GİB'nde hızlı yükselme, miyozis ve iris hiperemisine yol açtı(7). Bu çalışmaların yanısıra bir PG sentezi inhibitörü olan aspirin'in tavşanlarda kan-aköz engelindeki yıkılmayı azalttığıının gösterilmesi bazı PG'lerin oküler irritatif ve enflamatuvar cevapta aracı rolü oynadığını düşündürdü. Ancak primat gözünde ne aspirin ne de indometazin ile benzer etki gösterilemedi. Ayrıca, tavşan gözünün irritasyona cevap açısından memeli ve de özellikle primat gözünden çok farklı olduğu gösterildi(7).

Son yıllardaki çalışmalardan ortaya çıkan sonuçlar bazı PG'lerin kuvvetli oküler hipotensif ajanlar olduğunu göstermektedir. Çeşitli bağımsız çalışmalar PGF_{2α}(Sekil 2) ve özellikle yağda eriyen isopropiles-terinin normotensif ve glokomlu gözlerde GİB'nı etkili olarak düşürdüğünü göstermiştir(1,7,16,27,43).



Şekil_2 : PGF_{2α}'nın açık kimyasal formülü

M A T E R Y A L V E M E T O D

Bu çalışma Ekim 1988-Kasım 1989 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Normal GİB'na sahip (normotensif) ve glokomlu gözlerde ayrı ayrı PGF_{2α} TT 100 µg'ın etkisi incelendi.

Normotensif Grup: GİB'ları 22 mmHg veya altında olan, daha önce göz ameliyatı geçirmemiş, halen aktif göz hastalığı olmayan, sistemik ve topikal ilaç kullanmayan, tonometri yapılmasını engelleyecek bir vücut rahatsızlığı ile allerji hikayesi bulunmayan, yaşları 18-62 (ort.45) arasında değişen 7'si erkek, 16'sı kadın 23 birey bu gruba dahil edildi. Bireylerin ayrıntılı genel tıbbi ve göz hikayeleri alındı. Görme keskinliği, biomikroskopi ve oftalmoskopi muayeneleri yapılarak applanasyon tonometresi ile GİB'ları ölçüldü. Çalışma sabahı saat 8.00'de pupil çapı ve GİB'ları belirlendi. İlaç damlatılmadan önceki bu ilk değerler baz değer olarak alındı. Rastgele seçilen göze prostaglandin F₂ alfa

trometamin tuzu (PGF_{2α}TI)'nin 100 µg/50 µl'lik solüsyonundan mikropipet ile bir damla (50 µl) damlatıldı. Diğer göze ise plasebo solüsyon (izotonik sodyum klorür solüsyonu) aynı miktarda (50 µl) damlatıldı. Bu gözler kontrol grubunu oluşturdu.

Damlatma sonrası baş geriye doğru eğilerek 3 dakika süre ile göz kapakları el yardımıyla açık tutuldu ve lakrimal drenaj engellendi, göze temas süresi uzatıldı. Yarım,1,1.5,2,4,8,12 ve 24 saat sonra bireylerin; GİB, pupil çapı ölçümü, biomikroskopi muayeneleri tekrarlandı ve subjektif şikayetleri kaydedildi.

Glokomlu Grup: GİB 23 mmHg veya üzerinde olan primer açık açılı glokom (PAAG) veya Psödoeksfolyatif glokom (PEG) tanısı almış, aktif ön segment göz hastalığı bulunmayan, sistemik yönden GİB ölçümüne engel olacak rahatsızlığı olmayan ve sistemik ilaç kullanmayan; yaşları 39-73 (ort.60) arasında değişen 15'i erkek, 5'i kadın 20 hastanın 23 gözü çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların bir kısmı ilk kez teşhis ediliyordu; bir kısmı ise halen glokom tedavisi almaktaydı. Glokom tedavisi gören bu hastaların tedavileri aldığı ilaçlara göre değişmek üzere 3-10 gün kesildi ve ilacın etkisinin tamamen kaybolması (washout) sağlandı. Washout'a alınan hastaların görme keskinliğinin 0.3'ün üzerinde olmasına özen gösterildi. Normotensif grupta olduğu gibi ayrıntılı hikaye alınıp rutin göz muayeneleri ve ilave glokom tetkikleri yapıldı. Çalışmadan bir gün önce sabah 8.00'de GİB ve pupil çapı ölçüldü. Aynı gün 2,4,8,12 ve 24.saatlerde GİB ve pupil çapları yeniden ölçülerek, ilaçsız bir günlük GİB diurnal ritmi ortaya çıkarıldı. İlaçsız elde edilen bu değerler kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma günü sabahı yine aynı başlangıç ölçümler tekrarlanarak baz değer olarak kaydedildi ve glokomlu göze

PGF_{2α}TT 100 µg/50 µl solüsyonundan mikropipet ile bir damla (50 µl) damlatıldı (Resim 1). Hastanın glokomsuz gözüne hiç bir şey damlatılmadığı gibi, kontrol olarak da değerlendirilmedi. Damlatma sonrası yarım,1,1.5, 2,4,8,12 ve 24.saatlerde GİB ve pupil çapı ölçümü, biyomikroskopik muayene tekrarlandı ve subjektif şikayetleri kaydedildi.

Ölçümler ve muayeneler her zaman aynı kişi tarafından ve standard şartlarda yapıldı.

PGF_{2α}TT Soltisyonunun Hazırlanması

PGF_{2α} trometamin tuzu (Sigma Chemical Co.USA) 10 mg'lık kurutulmuş toz halinde temin edildi (Resim 1). Bu miktar 5 ml izotonik NaCl solüsyonu ile sulandırılarak 100 µg/50 µl konsantrasyonda 5 ml hacimli solüsyon haline getirildi. Bu hacim 0.5 ml'lik bölümler halinde 10 adet şişeye konularak çalışma boyunca derin dondurucuda (-18 °C) muhafaza edildi. Gerektiği zaman derin dondurucudan alınarak oda ısısında kendiliğinden çözünmesi sağlandı.

Plasebo olarak izotonik NaCl solüsyonu (50 µl) kullanıldı.

GİB Ölçümü: GİB, Haag-Streit 900 model biyomikroskopa uyarlanmış Goldmann tipi applanasyon tonometresi ile ölçüldü. Her defasında sağ gözden başlanmak üzere ardarda üç kez ölçüm yapıldı. Her ölçüm arasında tonometre ucu silinerek gözler arasında ilaç taşınma ihtimali ortadan kaldırıldı. Üç ölçümün ortalaması, sonuç GİB değeri olarak kaydedildi.

GİB ölçümünde Benoxinate (oksibuprokain % 0.4,Thilo) lokal anestetik solüsyonu ile uygun oranda sulandırılmış floressein solüsyonu kullanıldı (Resim 1).



Resim 1

Pupil Çapı Ölçümü: Standard oda ışığında milimetrik cetvel ile GİB ölçümünden hemen önce yatay pupil çapı ölçülerek kaydedildi.

Biyomikroskopik Muayene: Göz muayenesi Haag-Streit 900 model biyomikroskop ile yapıldı. Ön segment bulguları kaydedildi. Konjonktiva hiperemisi hafif, orta ve şiddetli olarak üç grupta değerlendirildi. Ön kamarada bulanıklık (aköz flare) ve hücre ise 0,+,++ şeklinde ifade edildi.

Bireylerin subjektif yakınmaları (gözde batma,yanma,gerginlik,yabancı cisim hissi,göz çevresinde ağrı,baş ağrısı vs.) her ölçüm öncesinde sorularak kaydedildi.

Tonografik inceleme: Normotensif grupta 10, glokonlu grupta ise 5 bireye tonografi yapıldı. PGF2a kullanımından önceki gün (baz) ile PGF2a ve plasebo damlatıldıktan 4 saat sonra yapılan bu tonografilerle total dışaakım kolaylığı (c) tesbit edildi. PGF2aTT 100 µg dozunda damlatıldı. Tonografik inceleme Schiotz tipi tonometre taşıyan tonografi (Berkeley Co.USA) cihazı ile yapıldı. Applanasyon ile GİB ölçüldükten sonra tonometreye; 23 mmHg'nın altındaki değerler için 5.5 µg, 23-32 mmHg arasındaki değerler için 7.5 µg, 32 mmHg'nın üzerindeki değerler için ise 10 µg'lık ağırlık yerleştirildi. Tonografi sonuçlarının yorumlanmasında Friedenwald'ın nomogramları kullanıldı(34).

İstatistiksel analizler iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ve Wilcoxon'un eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak yapıldı(42).

B U L G U L A R

A. Normotensif Bireyler

Bu bireylere ait özellikler ve GİB değişimi değerleri Ek Tablo 1'de verilmiştir.

I. GİB'ndaki Değişiklikler

Baz (to): PGF2 α grubunda ortalama GİB 15.08 ± 0.74 , kontrol grubunda ise 13.60 ± 0.69 mmHg idi (Tablo 5).

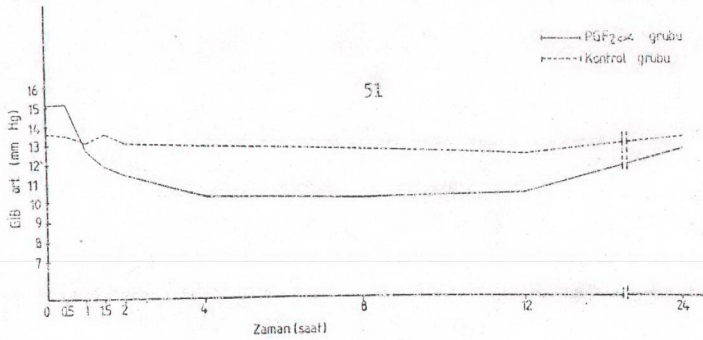
1/2 Saat: PGF2 α grubunda ortalama GİB 15.13 ± 0.77 , kontrol grubunda ise 13.47 ± 0.65 mmHg idi (Tablo 5). PGF2 α grubunda baz değere göre 0.043 ± 0.5 mmHg artış olmuş, kontrol grubunda ise 0.13 ± 0.28 mmHg'lık azalma olmuştu (Tablo 6). Bu farklar anlamsızdı ($P > .05$). PGF2 α ve kontrol gruplarında GİB değişimi farkı ort.ise $\pm 0.17 \pm 0.45$ mmHg idi ($P > .05$) (Tablo 7, Grafik 1,2,3).

Tablo 5. Normotensif Bireylerde (n=23) PGF2 α Uygulanan Gözler ile Kontrol Gözlerin Ölçüm Saatlerine Göre GİB Ortalamaları.

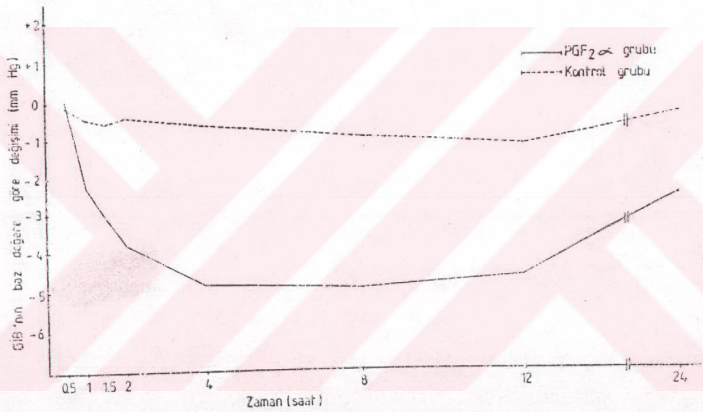
Ölçüm Saatleri	PGF2 α GRUBUNUN GİB ORT. (mmHg)		KONTROL GRUBUNUN GİB ORT.	
	$\bar{X} \pm Sx$	SD	$\bar{X} \pm Sx$	SD
Ost (Baz)	15.08 \pm 0.74	3.55	13.60 \pm 0.69	3.31
1/2 saat	15.13 \pm 0.77	3.73	13.47 \pm 0.64	3.10
1/1 saat	12.69 \pm 0.66	3.16	13.13 \pm 0.57	2.73
1 1/2 saat	11.95 \pm 0.64	3.06	13.04 \pm 0.63	3.05
2 saat	11.43 \pm 0.6	2.87	13.08 \pm 0.63	3.04
4 saat	10.21 \pm 0.59	2.84	12.95 \pm 0.51	2.45
8 saat	10.17 \pm 0.598	2.87	12.60 \pm 0.57	2.77
12 saat	10.39 \pm 0.05	3.12	12.30 \pm 0.66	3.18
24 saat	12.52 \pm 0.57	2.76	13.13 \pm 0.64	3.09

Tablo 6. Normotensif Bireylerde PGF2 α Uygulanan ve Kontrol Gözlerde Başlangıç Değerleri ile Ölçüm Zamanlarındaki GİB Farklarının Karşılaştırılması (Baz değere göre GİB değişimleri)

Ölçüm Saatleri t(st)	PGF2 α GRUBUNDA BAZ DEĞERE GÖRE GİB DEĞİŞİMİ				KONTROL GRUBUNDA BAZ DEĞERE GÖRE GİB DEĞİŞİMİ			
	$\bar{D} \pm S\bar{D}$	SD	t	P	$\bar{D} \pm S\bar{D}$	SD	t	P
t 1/2-to	+0.04 \pm 0.5	2.40	0.08	> .05	-0.13 \pm 0.28	1.35	0.46	> .05
t1-to	-2.39 \pm 0.48	2.33	4.91	< .01	-0.48 \pm 0.32	1.56	1.46	> .05
t 1/2-to	-3.13 \pm 0.47	2.28	6.58	< .001	-0.56 \pm 0.34	1.67	1.62	> .05
t2-to	-3.65 \pm 0.48	2.30	7.60	< .001	-0.47 \pm 0.29	1.41	1.64	> .05
t4-to	-4.86 \pm 0.52	2.52	9.36	< .001	-0.69 \pm 0.37	1.77	1.76	> .05
t8-to	-4.91 \pm 0.50	2.41	9.78	< .001	-1.00 \pm 0.27	1.31	3.64	< .01
t12-to	-4.69 \pm 0.53	2.53	8.91	< .001	-1.217 \pm 0.38	1.58	3.14	> .01
t24-to	-2.56 \pm 0.4	1.95	6.32	< .001	-0.47 \pm 0.3	1.44	1.59	> .05



Grafik 1. Normotensif Bireylerde PGF₂ alfa Uygulanan ve Kontrol Gözlerin GİB Ortalamaları



Grafik 2. Normotensif Bireylerde PGF₂ alfa Uygulanan ve Kontrol Gözlerde GİB'in Baz Değerlere Göre Değişimi



Grafik 3. Normotensif Bireylerde PGF₂ alfa Uygulanan ve Kontrol Gözlerin GİB Değişimleri Açısından Farkın Gösterilmesi

Tablo 7. Normotensif bireylerde PGF2 α ve Kontrol Gruplarında GİB Değişim Farklarının İncelenmesi(n=23)

Zaman (st)	GİB DEĞİŞİMİ FARKI ORTALAMASI			
	$\bar{D} \pm SD$ (mmHg) (PGF2 α -Kontrol)	SD	t	P
t 1/2	+0.17 \pm 0.45	2.16	0.38	> .05
t1	-1.91 \pm 0.45	2.17	4.25	< .001
t 1 1/2	-2.56 \pm 0.5	2.5	4.8	< .001
t2	-3.17 \pm 0.47	2.25	6.76	< .001
t4	-4.17 \pm 0.44	2.14	9.32	< .001
t8	-3.91 \pm 0.46	2.21	8.48	< .001
t12	-3.47 \pm 0.43	2.06	8.08	< .001
t24	-2.08 \pm 0.38	1.83	5.45	< .001

1.Saat: PGF2 α uygulanan grupta GİB ort.12.69 \pm 0.66 mmHg olup, baz değere göre 2.39 \pm 0.48 mmHg azalma vardı (P < .001). Kontrol grubunda ise ort.GİB 13.13 \pm 0.57 mmHg idi ve baz değere göre 0.48 \pm 0.32 mmHg'lık azalma vardı (P > .05). PGF2 α ve kontrol grupları arasındaki GİB değişimi farkı ise -1.91 \pm 0.45 mmHg olup anlamlıydı (P < .001)(Tablo 5,6,7, Grafik 1,2,3).

1 1/2 Saat: PGF2 α grubunda GİB düşmesi devam etti. Ort.GİB 11.95 \pm 0.64 mmHg idi ve baz değere göre 3.13 \pm 0.47 mmHg'lık bir düşme vardı(P < .001). Kontrol grubunda ise GİB ort.13.04 \pm 0.63 mmHg, baz değere göre değişim 0.56 \pm 0.34 mmHg azalma şeklinde idi(P > .05). Gruplar arası fark ise -2.56 \pm 0.5 mmHg olup, anlamlıydı(P < .001)(Tablo 5,6,7, Grafik 1,2,3).

2.Saat: PGF2 α damlatılan gözlerin ort.GİB 11.43 \pm 0.6, baz değere göre azalma ise 3.65 \pm 0.48 mmHg idi(P < .001). Kontrol gözlerin GİB ort.

ise 13.08 ± 0.63 mmHg idi ve baz değere göre 0.47 ± 0.29 mmHg düşme gösteriyordu ($P > .05$). Gruplar arası fark ise -3.17 ± 0.47 mmHg olup oldukça anlamlı idi ($P < .001$)(Tablo 5,6,7, Grafik 1,2,3).

4.Saat: PGF2 α uygulanan grupta ort.GİB 10.2 ± 0.6 , baz değere göre değişim ise 4.86 ± 0.5 mmHg azalma idi ($P < .001$). Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 13.0 ± 0.5 mmHg ve 0.65 ± 0.37 mmHg azalma olarak belirlendi ($P > .05$). PGF2 α grubu ile kontrol grubu arasındaki GİB değişim farkı ise -4.17 ± 0.45 mmHg ($P < .001$) idi(Tablo 5,6,7, Grafik 1,2,3).

8.Saat: PGF2 α grubunda GİB ort. 10.17 ± 0.6 , baz değere göre değişime ise -4.91 ± 0.5 mmHg GİB düşmesi şeklindeydi. Bu düşüş anlamlı idi ($P < .001$). Kontrol grubunda ise ort.GİB 12.60 ± 0.57 mmHg idi ve baz değere göre 1.0 ± 0.27 mmHg'lık bir azalma gösterdi($P < .01$). İki grup arasındaki fark ise -3.91 ± 0.46 mmHg olup anlamlı idi($P < .001$)(Tablo 5,6,7, Grafik 1,2,3).

12.Saat: PGF2 α ve kontrol grubunda GİB ort.sırasıyla 10.39 ± 0.65 ve 12.30 ± 0.66 mmHg; baz değere göre azalma ise sırasıyla 4.69 ± 0.53 ($P < .001$) ve 1.22 ± 0.38 ($P < .01$) mmHg idi. Aradaki fark ise -3.47 ± 0.43 mmHg ($P < .001$) olarak belirlendi(Tablo 5,6,7,Grafik 1,2,3).

24.Saat: GİB ort.PGF2 α grubunda 12.52 ± 0.57 , kontrol grubunda ise 13.13 ± 0.64 mmHg olarak ölçüldü. Gruplardaki baz değere göre değişme miktarı ise sırasıyla 2.56 ± 0.4 ($P < .001$) ve 0.48 ± 0.3 ($P > .05$) mmHg azalma şeklindeydi. Aradaki fark -2.08 ± 0.4 mmHg olarak ölçüldü ve damlatıktan 24 saat geçmesine rağmen PGF2 α grubunda GİB düşmesi kontrol grubuna göre yüksek anlamlılık derecesinde fazla idi($P < .001$)(Tablo 5,6,7, Grafik 1,2,3).

II. Tonografi (c) Değerleri (Ek Tablo 3)

PGF2 α grubunda baz (c) değerleri ortalaması 0.249 ± 0.028 $\mu\text{l/dk mmHg}$ PGF2 α damlatıldıktan 4 saat sonraki C değerleri ortalaması ise 0.303 ± 0.035 $\mu\text{l/dk mmHg}$ idi (Tablo 8). Baz ve 4.saat C değerleri arasında 0.054 ± 0.02 $\mu\text{l/dk mmHg}$ 'lık bir artma gözlemlendi. Bu fark iki eş arasındaki farkın önemlilik testine göre anlamsızdı ($P > .05$). Kontrol grubunda baz C değerleri ortalaması 0.280 ± 0.03 , 4.saatte ise 0.288 ± 0.027 $\mu\text{l/dk mmHg}$ idi (Tablo 8). Aradaki artış miktarı anlamsız idi ($P > .05$) (Tablo 9).

Tablo 8. Normotensif 10 Bireyde Baz C Değerleri (Uygulama Öncesi) İle Uygulama Sonrası C Değerlerinin Karşılaştırılması

Gruplar	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	C DEĞERİ ($\mu\text{l/dk mmHg}$)				UYGULAMA SONRASI		
		BAZ SD	t	P	$\bar{X} \pm S\bar{X}$	SD	t	P
PGF2	0.249 ± 0.028	0.088			0.303 ± 0.035	0.112		
Kontrol	0.280 ± 0.031	0.098	1.33	> .05	0.288 ± 0.027	0.088	0.34	> .05

Tablo 9. Normotensif 10 Bireyde Her İki Grupta, Baz ve Uygulama Sonrası C Değerleri Farkının Karşılaştırılması

Gruplar	C DEĞERİ ($\mu\text{l/dk mmHg}$)			
	$\bar{D} \pm S\bar{D}$	SD	t	P
PGF2 α	$+0.054 \pm 0.024$	0.077	2.25	> .05
Kontrol	$+0.008 \pm 0.03$	0.105	0.27	> .05

III. Pupil Çapı: Bireylerin hiç birinde ne FGF2 α , ne de kontrol grubunda baz ve uygulama sonrası pupil çapında değişiklik gözlenmedi.

IV. Objektif (Biyomikroskopik) Bulgular: FGF2 α uygulanan grupta bireylerin hepsinde FGF2 α damlatıldıktan 15-20 dakika sonra başlayan ve 4-12 saat süren, ancak şiddeti 3-4.saatten sonra giderek azalan yaygın konjonktiva hiperemisi gözlendi (Resim 2). Hipereminin derecesi hafiften-şiddetliye dek değişmekteydi ve genellikle hafif-orta derecede idi.



Resim 2

FGF2 α damlatılan bazı gözlerde de alt konjonktiva forniksine ince çizgisel lif şeklinde yerleşmiş koyu mukoid sekresyon geliştiği gözlendi. FGF2 α uygulanan bireylerin hiç birinde ön kamarada bulanıklık ve hücre görülmedi. Kontrol grubunda ise hiç bir objektif bulguya rastlanmadı.

V. Subjektif Bulgular

PGF2 α grubunda 12 bireyde (% 52), uygulamadan yarım veya bir saat sonra başlayan ve yarım saat kadar devam eden batma hissi oldu. İki bireyde (% 8.7) ise uygulamadan yarım ve bir buçuk saat sonra başlayan, yarım saat kadar devam eden hafif göz ağrısı oldu. Dört birey (% 17) gözde hafif gerilme hissinden söz etti. Bu gerilme hissi bireylerin birinde uygulamadan yarım saat, diğer ikisinde bir saat ve bir diğerinde ise 2 saat sonra ortaya çıktı ve 1.5 saat kadar devam etti.

Bunlardan ayrıca bir vakada 4 saat sonra ortaya çıkan ve kısa süren hafif perioküler ağrı ve birinde de ilk yarım saatte ortaya çıkan ve çok kısa süren baş dönmesi oldu (Tablo 10).

Tablo 10. Normotensif Bireylerde PGF2 α ve Kontrol Grubunda Subjektif Bulgular

SUBJEKTİF BULGULAR	PGF2 α GRUBU n=23 Vaka Sayısı(%)	KONTROL GRUBU n=23
Gözde batma ve yabancı cisim hissi	12 (52)	-
Perioküler ağrı	1 (4.3)	--
Oküler ağrı	2 (8.6)	-
Gözde gerilme hissi	4 (17)	-
Baş dönmesi	1 (4.3)	-

Vakalardaki bu subjektif şikayetler çok hafif seyretti ve rahatsızlık vermedi.

Kontrol grubunda hiç bir subjektif şikayet olmadı.

B. Glokomlu Bireyler (Ek Tablo 2)

I. GİB Değişiklikleri

23 glokomlu gözün GİB değerleri çalışmadan bir gün önce saat 8.00, 10.00, 12.00, 16.00, 20.00 ve 24.00'de belirlenerek gün boyu GİB değişimi kaydedildi ve bu değerler kontrol grubu olarak alındı. Aynı gözlerin GİB değeri ve pupil çapları çalışma günü saat 8.00'de yeniden belirlendikten sonra PGF2 α damlatıldı.

Baz Değerler: PGF2 α grubunda GİB ort.27.78 \pm 1.0 mmHg, kontrol grubunda ise 28.0 \pm 0.95 mmHg idi. Aradaki fark anlamsızdı (P > .05)(Tablo 11,Grafik 4).

Tablo 11. Glokomlu Grupta PGF2 α 'li ve Kontrol Gözlerin GİB Ortalamalarının Karşılaştırılması (n=23)

Zaman(st)	GİB (mmHg)			
	PGF2 α (n=23)		KONTROL (n=23)	
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	SD	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	SD
Baz (to)	27.78 \pm 1.0	4.81	28.0 \pm 0.95	4.55
t 1/2	29.73 \pm 1.3	6.23		
t1	27.34 \pm 1.39	6.67		
t 1.5	26.26 \pm 1.26	6.04		
t 2	26.13 \pm 1.34	6.44	26.91 \pm 0.94	4.51
t 4	21.65 \pm 1.37	6.58	26.91 \pm 0.96	4.60
t 8	19.82 \pm 1.19	5.74	26.82 \pm 0.94	4.51
t 12	17.60 \pm 0.87	4.20	27.0 \pm 0.9	4.33
t 24	21.43 \pm 1.22	5.86	27.78 \pm 1.0	4.81

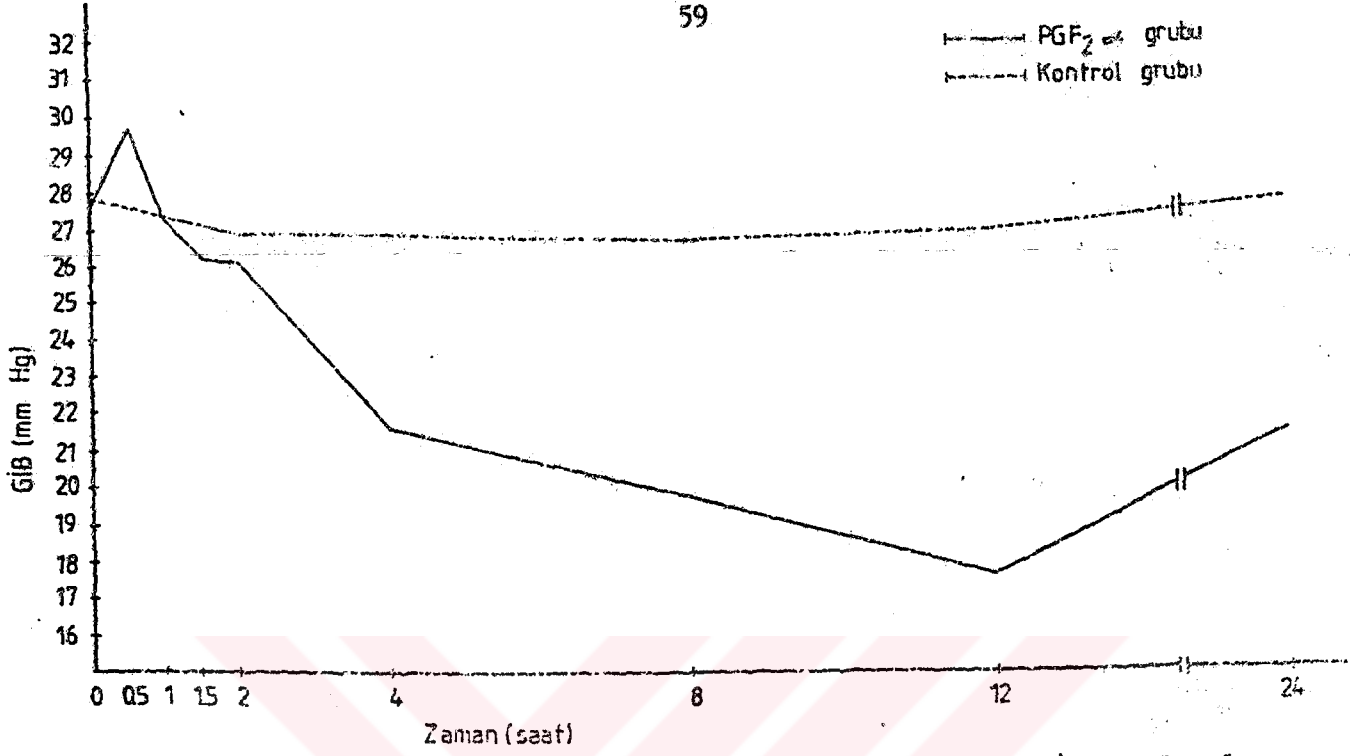
1/2 Saat: PGF2 α uygulanan grupta GİB ort. 29.73 \pm 1.3 mmHg idi, baz değere göre 1.95 \pm 0.6 mmHg yükselme vardı ve bu fark anlamlıydı (P < .01) (Tablo 11,12, Grafik 4,5).

Tablo 12. Glokomlu Gözlerde PGF2 α İle Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası GİB'nin Başlangıç Değere Göre Değişiminin İncelenmesi (n=23)

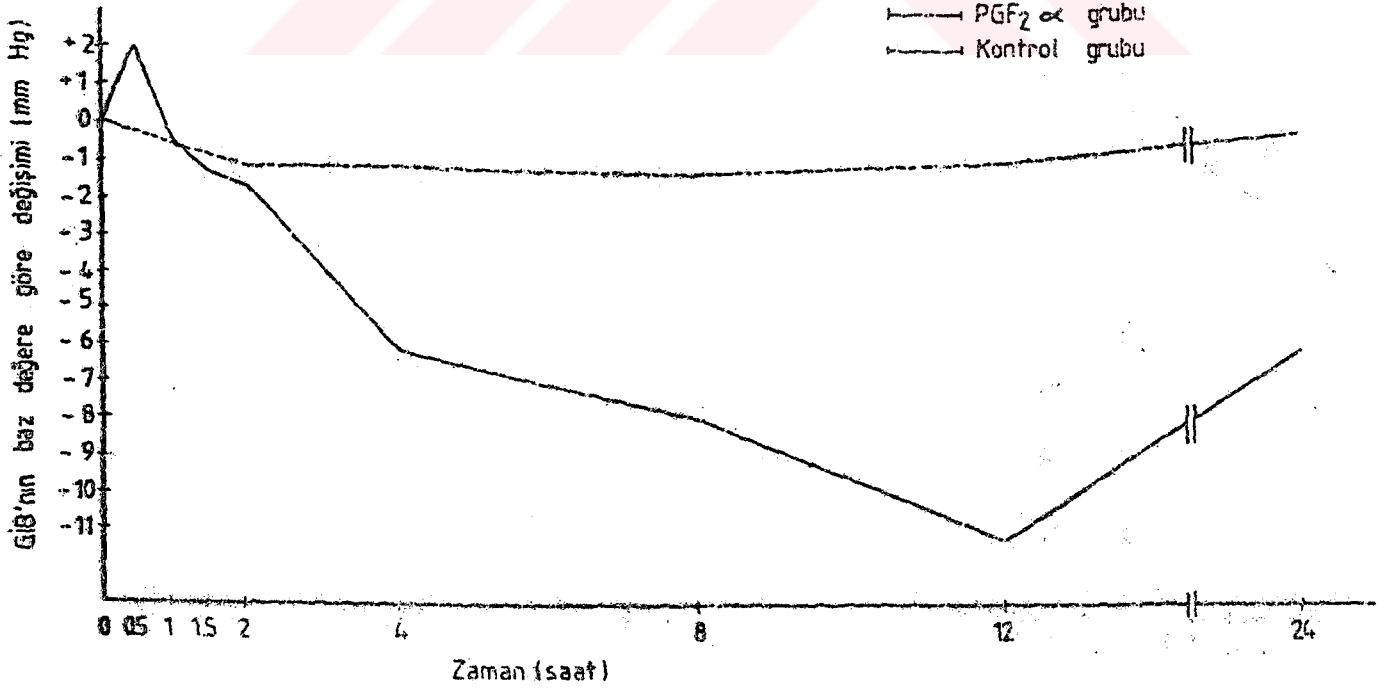
Zaman(st)	GİB				TEDAVİ ÖNCESİ(Kontrol)			
	TEDAVİ SONRASI(PGF2 α)		t	P	$\bar{D} \pm \bar{SD}$	SD	t	P
t 1/2-to	+1.95 \pm 0.6	2.86						
t1-to	-0.43 \pm 0.7	3.42	0.6	> .05				
t1 1/2-to	-1.26 \pm 0.68	3.26	1.85	> .05				
t2-to	-1.65 \pm 0.66	3.19	2.47	< .05	-1.09 \pm 0.2	1.02	5.04	< .001
t4-to	-6.13 \pm 0.62	2.97	9.88	< .001	-1.08 \pm 0.31	1.50	3.50	< .01
t8-to	-7.95 \pm 0.64	3.09	12.33	< .001	-1.17 \pm 0.36	1.74	3.26	< .01
t12-to	-10.21 \pm 0.6	2.96	16.74	< .001	-1.0 \pm 0.3	1.50	3.22	< .01
t24-to	-6.13 \pm 0.55	2.66	11.1	< .001	-0.17 \pm 0.19	0.93	0.91	> .05

1.Saat: PGF2 α grubunda ort.GİB 27.34 \pm 1.39 mmHg idi ve baz değere göre 0.43 \pm 0.7 mmHg'lık bir GİB azalması olmuştu. Bu fark anlamsızdı (P > .05). Ancak 1/2.saatteki GİB ortalaması ile karşılaştırıldığında 2.35 \pm 0.43 mmHg'lık bir azalma olmuştu ve bu fark oldukça anlamlıydı (P < .001) (Tablo 11,12, Grafik 4,5).

1.5 Saat: Ort.GİB, PGF2 α grubunda 26.26 \pm 1.26 mmHg olarak bulundu; baz değere göre 1.26 \pm 0.68 mmHg GİB düşmesi olmuştu, ancak bu GİB düşmesi istatistiksel önem taşıyordu (P > .05) (Tablo 11,12, Grafik 4,5).



Grafik 4: Glokomlu Gözlerde, Kontrol ve PGF₂ alfa Gruplarının GİB Ortalamaları

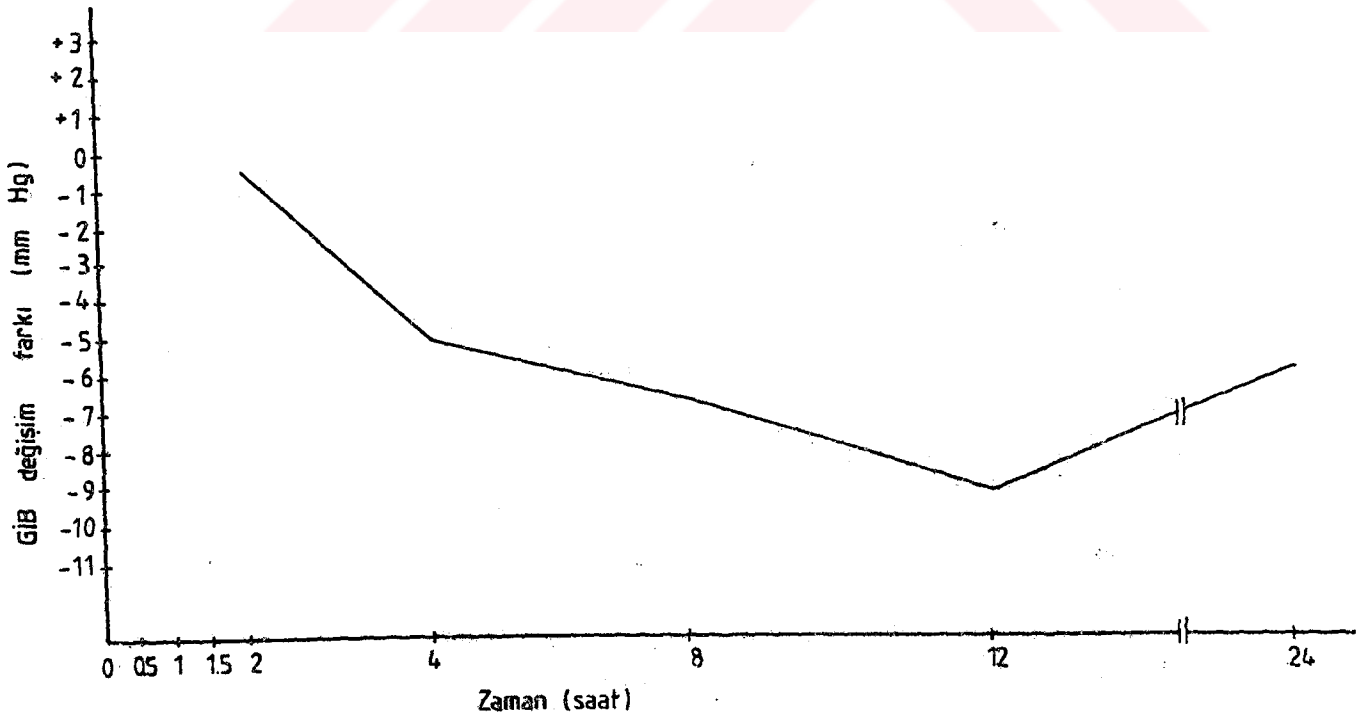


Grafik 5. Glokomlu gözlerde, Kontrol ve PGF₂ α Gruplarının GİB'nin Baz Değerlerine Göre Değişimi

.1/2, 1 ve 1.5.saatlerde kontrol grubunda GİB ölçümleri yapılmadığından bu saatlerde PGF2 α grubundaki GİB değişimleri sadece baz değere göre karşılaştırıldı. Gruplar arası fark yönünden karşılaştırma yapılmadı.

2.Saat: PGF2 α grubunda ort.GİB 26.13 ± 1.34 mmHg, baz değere göre GİB değişimi ise 1.65 ± 0.66 mmHg azalma şeklinde idi ve anlamlıydı ($P < .05$). Kontrol grubunda ise GİB ort. 26.91 ± 0.94 idi ve GİB 1.09 ± 0.2 mmHg düşme göstermişti ($P < .001$).

PGF2 α grubunda GİB düşmesi kontrol grubuna göre daha fazla olmasına rağmen gruplar arasındaki GİB değişim farkı -0.56 ± 0.67 mmHg olup anlamsızdı ($P > .05$) (Tablo 11,12,13,Grafik 4,5,6).



Grafik 6. Glukomlu Gözlerde, Kontrol ve PGF2 alfa Gruplarının GİB Değişimleri Arasındaki Farkın Gösterilmesi

4.Saat: PGF2 α grubunda ort.GİB 21.65 \pm 1.37 mmHg, baz değere göre düşme ise 6.43 \pm 0.6 mmHg idi (P < .001). Kontrol grubunda ise GİB ort. 26.91 \pm 0.96 mmHg idi ve baz değere göre 1.08 \pm 0.31 mmHg azalma gözlenmişti (P < .01). Gruplar arasındaki GİB değişimi farkı ise -5.04 \pm 0.66 mmHg idi (P < .001) (Tablo 11,12,13, Grafik 4,5,6).

8.Saat: PGF2 α damlatılan gözlerde GİB ort. 19.82 \pm 1.19 mmHg olup baz değere göre 7.86 \pm 0.6 mmHg GİB azalması olmuştu (P < .001). Kontrol grubunda ise ort.GİB 26.82 \pm 0.94 mmHg idi ve baz değere göre 1.17 \pm 0.36 mmHg düşme vardı (P < .01). İki grup arasındaki fark -6.78 \pm 0.64 mmHg idi (P < .001) (Tablo 11,12,13, Grafik 4,5,6).

12.Saat: PGF2 α grubunda ort.GİB 17.60 \pm 0.87 mmHg; baz değere göre GİB düşmesi ise 10.21 \pm 0.6 mmHg idi (P < .001). Kontrol grubunda ise aynı değerleri 27.0 \pm 0.9 ve 1.0 \pm 0.3 mmHg olarak bulundu (P < .01). Gruplar arası fark ise -9.21 \pm 0.72 mmHg idi (P < .001) (Tablo 11,12,13, Grafik, 4,5, 6).

24.Saat: GİB ortalaması PGF2 α damlatılan gözlerde 21.43 \pm 1.22 olup baz değere göre 6.13 \pm 0.55 mmHg'lık bir GİB düşmesi vardı (P < .001). Kontrol grubunda ise ortalama GİB 27.78 \pm 1.0 mmHg, baz değere göre GİB azalması da 0.17 \pm 0.19 mmHg idi (P > .05). Gruplar arası GİB değişim farkı ise -5.91 \pm 0.6 mmHg idi (P < .001) (Tablo 11,12,13, Grafik 4,5,6).

II. Tonografi (c) Değerleri (Ek Tablo 4)

Tonografi yapılan glokomlu 5 gözün PGF2 α öncesi C değerleri ortalaması 0.138 \pm 0.03 μ l/dk mmHg PGF2 α uygulandıktan 4 saat sonraki C değerleri ortalaması ise 0.182 \pm 0.02 μ l/dk mmHg idi. PGF2 α uygulandıktan sonra C de-

gerinde ortalama $0.044 \pm 0.038 \mu\text{l}/\text{dk}$ mffg'lık bir artma oldu; ancak bu fark istatistiksel anlam taşııyordu ($P > .05$)(Tablo 14).

III. Pupil Çapı

Glokomlu gözlerde $\text{PGF2}\alpha$ öncesi ve sonrası pupil çapında değişiklik görülmedi.

IV. Objektif Bulgular

$\text{PGF2}\alpha$ uygulanan gözlerin hepsinde göze $\text{PGF2}\alpha$ damlatıldıktan yaklaşık 20 dakika sonra başlayan konjonktiva hiperemisi hafif-orta derecede seyretti, hiperemi 4.saatten sonra azalarak kayboldu. Nadiren 8.saatte de hipereminin devam ettiği gözlendi.

Hiç bir gözde ön kamara bulanıklığı ve hücre görülmedi.

Bir hastamızda $\text{PGF2}\alpha$ damlatıldıktan 2 gün sonra aynı gözde sulanma şikayeti gelişti. Ancak, punktumdan yapılan lavajda nazolakrimal kanaldan sıvı geçişi rahatlıkla sağlanmakla birlikte epifora mevcuttu. Bu bulgunun tesadüfen $\text{PGF2}\alpha$ kullanımı ile aynı zamanda geliştiği, $\text{PGF2}\alpha$ 'ya bağlı olmadığı düşünildi.

V. Subjektif Bulgular

$\text{PGF2}\alpha$ uygulaması sonrası 5 gözde (% 21) damlatıldıktan 1-2 saat sonra başlayan ve 1 saat kadar devam eden perioküler ağrı şikayeti oldu. Dört gözde (% 17.4) ise uygulamadan yarım saat sonra başlayan ve 1 saat kadar süren gerginlik hissi oldu. Üç gözde (% 13) ise yine damlatıldıktan yarım sonra başlayıp 1 saat kadar devam eden hafif batma

hissi oldu(Tablo 15). Hiç bir bireyde bu subjektif şikayetler rahatsızlığa yol açmadı.

Tablo 13. Glokomlu Grupta Kontrol ve PGF2 α Uygulanan Gözlerdeki GİB Değişim Farklarının İncelenmesi(n=23)

Zaman(t)	GİB DEĞİŞİM FARKI (mmHg)(PGF2 α -Kontrol)			
	$\bar{D} \pm \bar{SD}$	SD	t	P
to (Baz)	-0.21 \pm 0.17	0.81	1.22	> .05
2.saat	-0.56 \pm 0.67	3.23	0.84	> .05
4.saat	-5.04 \pm 0.66	3.17	7.64	< .001
8.saat	-6.78 \pm 0.64	3.10	10.48	< .001
12.saat	-9.21 \pm 0.72	3.46	12.76	< .001
24.saat	-5.91 \pm 0.6	2.90	9.75	< .001

Tablo 14. Glokomlu Grupta PGF2 α Uygulanmasından Önce(Baz) ve Sonraki Tonografik C Değerleri İle Aradaki Farkın İncelenmesi(n=5)

Grup	C DEĞERİ(μ l/dak mmHg)			
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	SD	t	P
Baz	0.138 \pm 0.03	0.064		
Uygulama sonrası	0.182 \pm 0.03	0.075		
Fark	+0.044 \pm 0.038	0.085	8	>.05

Tablo 15. Glokomlu Bireylerde PGF2 α 'ya Bağlı Subjektif Şikayetler(n=23)

Şikayet	Sayı	%
Perioküler ağrı	5	21.5
Gözde gerginlik hissi	4	17.0
Gözde batma,yabancı cisim hissi	3	13.0

T A R T I Ő M A

Prostaglandinlerin ve özellikle PGF2 α 'nın göze etkileri çeşitli hayvan türlerinde oldukça ayrıntılı çalışılmış olmasına rağmen insan gözüne PGF2 α 'nın etkisini gösteren sayılı çalışma vardır.

Önceleri PGE₂ ile tavşanda yapılan çalışmalarda GİB'nda yükselme görülmesi PG'lerin göz tansiyonunu (GİB)nı yükselten ajanlar olarak bilmesine yol açmış, ancak son 10-15 yıl içinde bunun doğru olmadığı; PGF2 α ve diğer bazı PG'lerin güçlü oküler hipotensif etkilerinin olduğu belirlenmiştir(17,19).

Göze topikal uygulanan PG'lerin farklı memeli türlerinde değişik cevaplara yol açtığı gösterilmiş olmakla birlikte, insan gözünde PG'lerin etkisi çok az çalışılmıştır(8).

Tavşan gözünde 5 μ g PGF2 α topikal uygulama sonrası GİB'nı düşürmüş; 50 μ g dozunda ise kan-aköz engelini yıkarak, erken geçici GİB yükselme-

sine neden olmuştur. Maymunlarda GİB'nı düşüren dozun 20 kat fazlası bile kan-aköz engelini yıkmamıştır. Kedi, köpek ve maymunlarda PGF2 α 'nın doz bağımlı olarak belirgin GİB azalması sağlamasına karşın, kedilerde ön kamara bulanıklığı oluşmamış, ancak miyozis ortaya çıkmış; köpeklerde ise miyozis ve hafif ön kamara bulanıklığı gözlenmiştir(5,8,41). Maymunlarda da miyozis oluşmadan etkili GİB düşmesi sağlanmıştır(10,13,28). Kedilerde 9 ay süreyle devamlı PGF2 α tedavisi ile GİB'nı düşürücü etkinin -azalma olmaksızın- devam ettiği görülmüştür. Benzer sonuçlar sinomolgus maymunlarında da rapor edilmiştir(10,13,28).

Bizim, normotensif ve glokomlu insan gözlerinde PGF2 α TT uygulayarak yaptığımız bu çalışmanın sonuçları 100 μ g'lık dozun GİB'nı belirgin olarak azalttığını ortaya koymuştur.

Çalışmamızda normotensif grupta; bireylerin bir gözüne PGF2 α TT 100 μ g dozunda uygulanırken diğer göz kontrol grubuna dahil edildi. Sabah saat 8.00'de baz GİB değeri belirlendikten sonra PGF2 α TT göze damlatıldı ve 1/2, 1 1/2, 2, 4, 8, 12 ve 24 saat sonra GİB ölçümleri tekrarlandı. Bireylerin hiç birinde geçirilmiş göz ameliyatı hikayesi, halihazırda aktif göz hastalığı, sistemik ve topikal ilaç kullanımı yoktu.

PGF2 α uygulanan gözlerde; sabah tek doz 100 μ g PGF2 α damlatılmasını takiben ilk yarım saatte çok az bir GİB yükselmesi gözlenmesine karşın, istatistiksel hiç bir önemi yoktu. Tüm ölçüm zamanlarında 1.saatten itibaren hem baz değere göre karşılaştırıldığında hem de diğer tedavisiz göz ile aradaki GİB farkı olarak ele alındığında, anlamlı GİB azalması kaydedildi (Tablo 6,7). GİB'ndaki azalma 24 saat boyunca devamlı idi.

Giuffre(16), 18 normotensif insan gözünde 200 µg dozunda PGF_{2α}TT ile yaptığı çalışmada kontrol ve tedavili gözler arasında GİB farkı olarak ele alındığında 4.saatten sonra başlayan ve 7-10.saattler arasında en yüksek olan (4 mmHg) GİB azalması tespit etti.

Lee ve ark.(27) da PGF_{2α}TT'nun GİB'na etkisini 15'er kişilik normotensif birey gruplarında 62.5 µg, 125 µg ve 250 µg'lık dozlar ile çalıştılar. Bunlar da eş gözü kontrol grubu olarak ele aldılar ve ilaç damlatıldıktan 1/2,1,2,3,5,7,9,15,21 ve 24 saat sonra GİB, pupil çapı ölçümü ve biomikroskopik muayene yaptılar, subjektif şikayetleri kaydettiler.

62.5 µg ile tedavi grubunda gözler arası GİB farkı olarak ele alındığında 1.saatten itibaren başlayan ve 12 saat süren GİB düşmesi sağladılar. Bu grupta en fazla GİB azalması 2.saatte 2.2 ± 0.6 mmHg idi. Baz değerlere göre en fazla GİB düşmesi 7.saatte(3.4 ± 0.6 mmHg) gerçekleşti.

125 µg ile yaptıkları çalışmada ise 1-21 saatler arasında anlamlı olmak üzere en yüksek GİB farkı 9.saatte (3.1 ± 0.4 mmHg) elde edildi.Baz değere göre düşme ise 5.1 ± 0.5 mmHg'lık en yüksek değer ile 12.saatte ölçüldü.

Aynı otörler 250 µg PGF_{2α}TT ile çalışmada ise 1-24.saattler arasında anlamlı GİB farkı sağlayacak şekilde tedavili gözde GİB azalması tesbit ettiler. En yüksek fark 7.saatte (2.9 ± 0.7 mmHg) ölçüldü ve baz değere göre en yüksek düşme 12.saatte (5.4 ± 0.7 mmHg) elde edildi.

Bizim çalışmamızda kullandığımız 100 µg'lık PGF_{2α}TT dozu ile aldığımız sonuçlar Giuffre'nin(16) 200 µg ile, Lee ve ark.(27) ise 62.5,125 ve 250 µg'lık dozlarla elde ettiği sonuçlardan daha fazla GİB düşmesi

sağladığımızı göstermektedir. Çalışmamızda gözler arası en yüksek fark 4.saatte (4.17 ± 0.44 mmHg) ölçülürken; baz değere göre en fazla düşme ise 8.saatte (4.91 ± 0.50 mmHg) sağlandı.

PGF 2α TT'nun korneadan geçişi zor olduğundan yağda erime özelliği fazla olan isopropilesterinin daha düşük dozlarda GİB'na etki ettiği gösterilmiştir(6).

Çeşitli araştırmacılar PGF 2α -Isopropilesterinin (PGF 2α IE) etkilerini gözde incelediler(43,44). Alm ve Villumsen(1) 6 normotensif bireyde PGF α -IE'nin 0.1, 0.5, 2.5 ve 10 μ g dozları ile GİB'na etkisini araştırdılar. 0.1 ve 0.5 μ g dozları ile anlamlı olmayan bir GİB azalması gözle diler. 2.5 μ g PGF 2α IE ile uygulamadan 4-12 saat sonra; 10 μ g PGF 2α -IE ile 4-24.saat sonra gözler arasında belirgin GİB farkı tesbit ettiler. Bu fark 10 μ g'lık doz ile uygulamadan 8 saat sonra en yüksek (5.7 ± 1.4 mmHg) idi.

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi Giuffre ve Alm ve Villumsen de vakalarında PGF 2α 'nın topikal uygulamasından sonraki yarım saat içinde geçici bir GİB yükselmesi gözlemişler, ancak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir(1,16,43).

Kerstetter ve ark.(28) 20 sağlıklı, normotensif bireyde PGF 2α -IE'-in 0.224, 0.448 ve 1.120 μ g'lık dozlarının aköz hümrör dinamiğine etkisini araştırdılar. 1.120 μ g'lık doz ile tedavili ve tedavisiz göz arasında 8.saatte 2.6 mmHg GİB farkı gözlediler, diğer düşük dozlarla ise sonuç elde edemediler. Bu sonuçlar doz-cevap ilişkisini göstermesi açısından önemliydi.

Düşük PGF 2α dozlarının göze damlatılmasının sadece az miktarda GİB düşmesine yol açtığı bilinmesine rağmen, havyan deneylerinde tekrarlanan düşük dozların 3-5 gün sonra GİB'nda daha belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir(10). Bunun üzerine Villumsen ve Alm(43) iki hafta süre ile günde iki kez PGF 2α -IE'i 0.5 μ g dozunda 10 normotensif erkek bireyin bir gözüne damlattılar. Diğer gözü ise kontrol olarak aldılar. İlk gün GİB'nda, damlattıktan sonra 4-12.saatler arasında belirgin fark gözlenirken, 8 ve 15.günlerde yapılan ölçümlerde de GİB'ları arasında anlamlı farklılık devam etmekteydi.

PGF 2α 'nın TT ve IE'i arasında GİB'na etkili dozların oldukça farklı olduğu ortadadır. Bu tamamen trometamin tuzu ve isopropilesterin korneadan göze geçiş kabiliyetine bağlıdır. Aynı miktarda GİB düşmesi sağlayan PGF 2α TT dozu, PGF 2α -IE dozunun yaklaşık 20-40 katı kadardır. Düşük dozlarda PGF 2α -IE'in günde iki kez damlatılması ile hem daha yüksek dozlarda sağlanan GİB düşmesi elde edilebilecek hem de yan etki oranı azaltılmış olacaktır.

Glokomlu insan gözlerinde de prostaglandinlerin GİB'na etkisi çok az çalışılmıştır. Ancak, glokomlu köpek gözlerinde ve maymunlarda lazer ile deneysel olarak oluşturulan glokomda PGF 2α kullanılarak GİB'na etkisi araştırılmıştır.

Glokomlu köpek gözlerinde PGF 2α , GİB'nda belirgin düşme sağlamıştır(8). Lazer ile glokom oluşturulmuş Sinomolgus maymunlarının gözüne damlatılan tek doz PGF 2α TT 2-4 saat sonra GİB'nı 5 mmHg düşürmüştür. Günde iki kez 125-250 μ g PGF 2α TT'nun 2 hafta süre ile kullanımı aynı maymunlarda GİB'nı 13 mmHg azaltmıştır(28).

Bizim 100 µg PGF_{2α}TT'nu tek doz uyguladığımız, GİB ortalaması 27.78 ± 1.0 mmHg olan 23 glokomlu insan gözünde GİB belirgin olarak düşmüştür. Başlangıçta erken devrede görülen 1.95 ± 0.6 mmHg'lık geçici GİB yükselmesi yarım saat kadar sürmüş ve GİB 1.saatte tekrar başlangıç seviyelerinin altına inmiştir. 24 saat boyunca yapılan ölçümlerde 1.saatten sonra GİB baz değerlere göre düşme göstermiş, ancak anlamlı GİB azalması, 2. saatten sonra belirgin olarak gözlenmiştir (Tablo 11). Kontrol grubu olan tedaviden bir gün önceki diurnal GİB değerleri ile karşılaştırıldığında ise 2.saatten sonra gruplar arası GİB farkı tüm zamanlarda anlamlı bulunmuştur (Tablo 12,13). Yani hem baz hem de tedavi öncesi eş zamanlı GİB Değerleri ile karşılaştırıldığında PGF_{2α} uygulanan gözlerde 24 saat süresince anlamlı GİB düşmesi sağlanmıştır. Literatürde PGF_{2α}'nın trometamin tuzunun glokomlu insan gözlerinde kullanımına rastlamadık. PGF_{2α}-İsopropilesterini ise Villumsen ve Alm(1,44), 30 açık açılı glokom hastasında topikal kullandılar. Bunlardan 20'si psödoeksfoliatif glokom, 10'nu ise basit kronik glokomlu idi. Ortalama GİB 35.4 ± 2.1 mmHg olan 20 kişilik grupta GİB 0.5 µg'lık PGF_{2α}-IE dozunun günde iki kez uygulanmasını takiben 1.gün sonunda hala 23 mmHg'nın üstünde seyrettiği için bu grup çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan ve GİB ortalaması 26.2 ± 1.4 mmHg olan 10 hastaya PGF_{2α}-IE'nin 0.5 µg dozunda iki kez uygulanması sonrası 1.gün sonunda GİB 22 mmHg'nın altına düştü. Tedavi öncesine göre 4.0-6.1 mmHg düşme sağlandı. Tedavili ve tedavisiz GİB değerleri arasında en yüksek fark ise 7.günde ve ikinci PGF_{2α} dozundan 12 saat sonra 7.7 mmHg olarak ölçüldü.

Camras ve ark.(1) da kronik açık açılı glokomlu hastalarda 0.25,0.5 µg PGF_{2α}-IE ile benzer sonuçlar buldular.

Glokomlu gözlerde günde iki kez 12 saat ara ile damlatılan PGF2 α -IE'in 0.5 μ g'lık dozuyla elde edilen GİB düşmesi (max.7.7 mmHg), bizim 100 μ g trometamin tuzunun tek doz uygulanması ile aldığımız sonuçlara (max.9.21 \pm 0.72 mmHg) yakın çıkmıştır. Ancak, aradaki doz miktar oranı, günde toplam 1 μ g PGF2 α -IE'in bizim kullandığımız 100 μ g PGF2 α TT'de karşılaştırılması halinde 1:100 olmaktadır. Yani benzer GİB düşmesi sağlayan doz TT ile yaklaşık 100 kat artmaktadır.

Ancak, Villumsen ve Alm(44) hastalarına günde iki kez PGF2 α -IE(0.5 μ g) damlatmışlardır. Bizim hastalarımıza ise PGF2 α TT (100 μ g) tek doz halinde damlatılmış olup, 24 saat sonra bile hala önemli GİB düşmesi devam etmiştir (24.saatte baz değere göre 6.13 \pm 0.55 mmHg azalma; kontrol gruba göre ise 5.91 \pm 0.6 mmHg GİB farkı sağlayacak şekilde) (Tablo 13, 14).

Literatürde PGF2 α TT'nun glokomlu gözlerde uygulandığını rapor eden çalışmalara rastlayamamış olmamız nedeniyle çalışma sonuçlarımızı ancak PGF2 α -IE ile kıyaslama imkanı bulduk.

Villumsen ve Alm, PAAG veya extoliatif glokomlu hastalarında PGF2 α -IE'in aynı miktarda GİB düşmesi sağladığını belirtmişlerdir(1). Biz de 7'si pseudoexfoliatif, 16'sı primer açık açılı glokomlu olan vakalarımızda PGF2 α TT'nun GİB'nı aynı oranda düşürdüğünü gözlemledik.

İnsan gözüne uygulamaların hepsinde PGF2 α 'ya bağlı subjektif yan etkiler rapor edilmiştir. Giuffre(16). 200 μ g PGF2 α TT uyguladığı 18 bireyin 13'ünde oküler yan etki rapor etmiş ve bunları ilacın göze damlatılmasından 2-3 saat sonra ortaya çıkan gözde yanma, acışma veya yabancı

cisim hissi olarak belirtmiştir. Ayrıca bireylerin 1/3'ünde başağrısı olmuştur.

Lee ve ark.(27) PGF₂αTT'ni 62.5, 125 ve 250 µg'lık dozlarda uyguladıkları bireylerin tümünde gözde yabancı cisim hissi ve oküler iritasyon gibi belirtiler oluştuğunu ve bunların ilaç damlatıldıktan hemen sonra başlayıp yarım-bir saat sürdüğünü rapor etmişlerdir.

Anlamlı GİB düşmesi sağlayan PGF₂α-İE'nin çok düşük dozları da subjektif yan etkiler oluşturmuş ve en belirgin olarak yabancı cisim hissi yaptığı belirtilmiştir. Bu, doz bağımlı bir etkidir. Çoğu bireyler 0.5 µg'lık PGF₂α-İE dozunu iyi tolere ettikleri halde 2.5 µg veya daha yüksek dozlar belirgin ve uzamış yabancı cisim hissine yol açmış, 10 µg ise ağrı ve fotofobi yapmıştır(26,43,44).

Subjektif yan etkiler bizim 100 µg PGF₂αTT uyguladığımız vakalarımızda da çeşitli oranlarda görülmüştür (Tablo 10). Vakalarımızın yarısında görülen ve damlatıldıktan yarım-bir saat sonra başlayarak yarım saat kadar devam eden batma hissi, 2 vakada perioküler ağrı şikayeti, ayrıca dört vakada gözde gerilme hissi olması, PGF₂α'nın trometamin tuzunun çeşitli dozlarında benzer yan etkilerin gelişebileceğini düşündürmektedir. Glokomlu gözlerde de benzer subjektif yan etkiler görülmüş, ancak perioküler ağrı daha belirgin gözlenmiştir (Tablo 15).

PGF₂α-İE ile yapılan iki haftalık devamlı tedavi sonucu 0.5 µg PGF₂α-İE'in günde iki kez damlatılması sonrası 2.hafta sonunda subjektif yan etkilerin hafif olmakla birlikte ilk güne göre biraz daha arttığı gösterilmiştir(43).

PGF2 α 'nın ağrı ve batma hissine yol açması, direkt ağrı yapıcı etkisinden değil, hiperaljezik (ağrıya karşı hassaslaştırıcı) etkisinden kaynaklandığı ve bu etkilerini bradikinin ve histamin gibi ağrı oluşturan aracılarla ortaya çıkardıkları düşünülmektedir(43).

PGF2 α TT 200 μ g'lık dozda damlatıldıktan hemen sonra başlayan ve 24 saat süren konjonktival hiperemiye yol açmıştır(16). Yine 62.5, 125 ve 250 μ g'lık dozlarla yaptıkları çalışmada Lee ve ark. da uygulamadan hemen sonra başlayan ve dozlara göre 9-24 saat devam eden konjonktiva hiperemisi belirlemişlerdir(27).

PGF2 α -İE ile de doz bağımlı konjonktival ve episkleral hiperemi meydana gelmiş, 0.5 μ g doz ile 1-2 saat, 10 μ g ile 8 saat sürmüştür(43).

Bizim 100 μ g PGF2 α TT ile çalışmamızda ise uygulamadan 20 dakika sonra ortaya çıkan ve 4.saatten sonra giderek hafifleyerek 12.saate kadar devam eden konjonktiva hiperemisi gözlenmiştir.

PGF2 α , tavşan ve maymun çalışmalarında ön kamarada bulanıklık ve kan-aköz engeline yıkılmaya yol açmıştır(1). Ancak insanda PGF2 α TT ve PGF2 α -İE ile yapılan çalışmalarda aköz bulanıklığı ve hücreye, kan-aköz engeline yıkılmaya rastlanmamıştır(11,16,26,27). Bizim çalışmamızda da ön kamarada hücre veya aköz bulanıklığı gözlenmemiştir.

Biz ne normotensif ne de glokomlu grupta pupil çapında değişikliğe rastlamadık. Literatürde PGF2 α 'nın kedilerde kuvvetli miyotik; tavşan ve maymunda ise zayıf miyotik etkilerinin olduğu gösterilmiştir(1,5,6,10, 29,41). Giuffre(16), vakalarında miyozis gözlememiştir. Alm ve Villumsen ise(1,27), 10 μ g'lık PGF2 α -İE ile vakaların % 50'sinde 1 mm gibi hafif

miyozis görmüşler, diğer düşük dozlarda ise miyozis gözlememişlerdir.

Camras ve ark. da $PGF2\alpha$ -İE ile insan gözünde miyotik etki görmedikleri gibi; subjektif belirtiler, görme keskinliği, akomodasyon, aköz bulanıklık ve hücre, Schirmer testi, nabız ve kan basıncı gibi parametreler üzerinde belirgin bir etki görmemişlerdir(1).

Bizim glokomlu gruptaki bir hastamızda $PGF2\alpha$ uygulandıktan 2 gün sonra çıkan epifora ise izah edilememiş ve ko-insidens(rastlantı) olarak değerlendirilmiştir.

Görüldüğü gibi $PGF2\alpha$ 'nin trometamin tuzu değişmez olarak gözde hem hafif subjektif yakınmalara yol açmakta, hem de konjonktiva hiperemisi ortaya çıkarmaktadır. Bu etkiler doz bağımlı olmakla birlikte $PGF2\alpha$ -İE ile daha hafif seyretmektedir.

$PGF2\alpha$ 'nın GİB'nı nasıl düşürdüğü tam anlamı ile açıklığa kavuşmamıştır. Normotensif insan gözünde yapılan çalışmalarda $PGF2\alpha$ -İE'nin aköz akımına hiç bir etkisi gözlenmemiştir. Kerstetter ve ark.(25,26)'nın çalışmasında 1.12 μ g/lık $PGF2\alpha$ -IE dozu GİB'nı % 20 oranında azalttığı halde aköz akımını değiştirmemiştir. Yine Villumsen ve Alm(43) on normotensif gözde, iki hafta süre ile günde iki kez 0.5 μ g $PGF2\alpha$ -İE ile tedavi sonrası aköz akımı hızının değişmediğini gösterdiler. Bu bulgu, daha önce maymun ve kedilerde yapılan ve $PGF2\alpha$ -İE'in yaptığı GİB düşmesine rağmen, aköz akımında bunu açıklayacak değişimin görülmediği çalışmalarla uyumluluk göstermektedir(10,29). Böylece $PGF2\alpha$ 'nın etkisinin dışakımın artması ile olabileceği fikri akla gelmiştir.

Çeşitli çalışma grupları tarafından florofotometrik yöntem ile ke-di ve maymunlarda yapılan çalışmalarda $PGF2\alpha TT$ 'nin aköz akımına hiç bir etkide bulunmadığı gösterildi(21). Ayrıca kedilerde göze damlatılan $PGF2\alpha$ veya $PGA2$ belirgin eş zamanlı GİB düşmesine rağmen, episkleral ven basıncında değişiklik yapmamıştır(21,29).

Yine Villumsen ve Alm 10 gönüllüde yaptıkları çalışmada dışaakım kolaylığında bir etki görmediler. $PGF2\alpha$ tedavili ve kontrol gözlerde dışaakım kolaylığında istatistiksel önemi olan bir fark gözlenmedi(43).

Biz de glokomlu ve normotensif bireylerin $PGF2\alpha$ uygulanan ve kontrol gözlerinde tonografik dışaakım kolaylığında anlamlı artma gözlemle-medik (Tablo 9,14).

PG'lerin aköz akımını, aköz dışaakım kolaylığını ve episkleral ven basıncını değiştirmediklerinin gösterilmesi uveoskleral dışaakımın etki-leyebilecekleri fikrine kuvvet kazandırmıştır.

Pilokarpinin siliyer adaleyi kasarak ve adale demetleri arasındaki boşlukları kapatarak uveoskleral dışaakımı engellediğinden genel bilgi-ler bölümünde bahsetmiştik. $PGF2\alpha$ 'nın USDA üzerindeki etkisini anlamak için Crawford ve Kaufman(14,21) sinomolgus maymunlarının iki gözüne de $PGF2\alpha TT$ 'unu damlattıktan sonra bir göze ilaveten pilokarpin damlattılar. Pilokarpin, birlikte damlatıldığı gözde $PGF2\alpha$ 'nın hipotensif etkisini engelledi. Önceden atropin damlatıldıktan sonra, aynı göze $PGF2\alpha$ ve pi-lokarpinin birlikte damlatılması sonrası göziçi basıncında belirgin düş-me gözlendi. Yani atropin, pilokarpini saf dışı bırakarak $PGF2\alpha$ 'nın GİB nı düşürmesini sağladı. Bu sonuç $PGF2\alpha$ 'nın USDA artırdığını ortaya koy-du.

Nilsson ve ark.(36) benzer yöntemle PGF2 α 'nın USDA'ı artırdığını göstermişlerdir. Direkt yöntem kullanarak Gabelt ve ark.(21) da PGF2 α uygulanan gözde kontrol göze oranla USDA'ın iki katına çıktığını belirtmişlerdir. Böylece deneysel yöntemin farklı olmasına rağmen çalışmaların çoğunda PGF2 α 'nın USDA'ı artırdığı görülmektedir(21).

PGF2 α 'nın GİB'nı azaltmasında esas fizyolojik hedefin USDA olduğu kesindir. Ancak PGF2'nin yol açtığı GİB düşmesinin tamamının USDA ile sağlanması mümkün görünmemektedir. Çünkü GİB'ndeki azalma miktarı USDA'daki artma ile açıklanabilen miktardan daha fazladır. Bu durumda başka etkili faktörlerin de söz konusu olabileceği akla gelmelidir. Nitekim PG'lerin dışaakım sistemi ve endotel hücre çatısı üzerindeki yapısal etkisi çeşitli türlerde halen denenmekte olup, immünohistokimyasal teknikler kullanılarak yapılan bu çalışmaların sonuçları konunun daha iyi aydınlanmasına aracı olacaktır(21).

Literatürde PG'lerle hayvan ve insan gözlerindeki tüm çalışmaların sonuçları GİB'nın düştüğünü göstermiştir. Bu amaçla en çok çalışılan PGF2 α 'nın ve daha az olarak PGD $_2$ ve PGA $_2$ 'nin özellikle isopropilesterinin düşük dozlarda günde 1-2 kez uygulama ile yeterli GİB düşmesi sağladığı gösterilmiştir(17,18,19,45,46) Sistemik ve göziçine ait yan etki görülmeksizin sadece çok az subjektif yan etki ile birlikte, elde edilen GİB düşmesinin glokom tedavisinde PG kullanımını güncel hale getireceği açıktır.

Özellikle F2 α , A $_2$ ve D $_2$ gibi PG türlerinin serbest asit formlarının uygun bir taşıyıcı ile bağlanarak korneadan geçişlerinin artırılması ile hem kullanılan doz miktarı azalacak, hem de yan etkileri en aza

indirebilecektir. PG'lerin göz fizyolojisini bozmadan GİB'nı düşürdükleri unutulmamalıdır(46).

Öyle görünmektedir ki, bu konuda yapılacak ayrıntılı çalışmalar ile uygun taşıyıcı solüsyonda hazırlanan PG'ler, gelecekte glokom tedavisinde güçlü etkiye sahip ajanlar olarak yerlerini alacaklardır.

S O N U Ç

I. Normotensif Grup

1. PGF2 α TT (100 μ g) topikal uygulamadan yarım saat sonra istatistiksel önemi olmayan geçici, hafif GİB yükselmesine yol açmıştır.

2. PGF2 α TT (100 μ g) topikal uygulamadan 1 saat sonra GİB'nda anlamlı düşme sağlamış ve bu düşme 24 saat süreyle devam etmiştir.

3. PGF2 α TT (100 μ g)'nın yol açtığı GİB düşmesi en belirgin olarak 4, 8 ve 12.saatlerde gerçekleşmiş ve bu zamanlarda baz değere göre sırasıyla 4.86, 4.91 ve 4.69 mmHg'lık azalmalar olmuştur (P < 0.001). Kontrol grupla aradaki GİB farkı olarak ele alındığında ise, aynı saatlerde sırasıyla 4.17, 3.91 ve 3.47 mmHg'lık GİB azalması tesbit edilmiştir (P < 0.001).

4. PGF2 α (100 μ g)'nın pupil çapına bir etkisi gözlenmemiştir.

5. PGF2 α IT (100 μ g) gözlerin hemen hepsinde uygulandıktan 15-20' sonra başlayan ve hafif veya orta şiddette olan, yaklaşık 4-8 saat kadar azalarak devam eden konjonktiva hiperemisine yol açmıştır.

6. PGF2 α IT (100 μ g) bazı gözlerde kısa süreli perioküler ağrı, batma ve gerilme hissine yol açmış; ancak bu şikayetlerin hiçbiri rahatsızlığa yol açacak kadar şiddetli olmamıştır.

7. PGF2 α IT tonografik dışaakım kolaylığını (c) hafif artırmış, ancak bu artış istatistiksel anlam ifade etmemiştir ($P > 0.05$).

II. Glokomlu Grup

1. PGF2 α IT (100 μ g) glokomlu gözlerde uygulamanın ilk yarım saatinde GİB'nda 1.95 ± 0.6 mmHg'lık artışa yol açmış, ancak bu artış kısa sürmüş ve 1.saatte GİB Başlangıç değerinin 0.43 ± 0.7 mmHg altına düşmüştür.

2. PGF2 α IT (100 μ g) uygulamadan 1 saat sonra GİB'nı düşürmeye başlamış, ancak 2.saatten sonra başlayan anlamlı GİB düşmesi 24 saat süreyle devam etmiştir.

3. Uygulamadan sonra en yüksek GİB düşmesi 4-24.saatler arasında (ölçüm zamanlarına göre sırasıyla 6.13, 7.95, 10.21, 6.13 mmHg) sağlanmış maksimum GİB azalması ise 12.saatte gözlenmiştir. 4-24.saatler arasında PGF2 α 'lı gözdeki GİB azalması ile kontrol grupta görülen GİB azalması arasındaki fark ise ölçüm saatlerine göre sırasıyla 5.04, 6.78, 9.21, 5.91 mmHg ($P < .001$) olarak bulunmuştur.

4. Glokomlu gözlerde PGF₂αTT (100 µg) tonografik dışaakım kolaylığını (c) hafif artırmış, ancak bu artış anlamlı bulunmamıştır (P >.05).

5. PGF₂αTT (100 µg) uygulanmasından sonra glokomlu gözlerde görülen objektif ve subjektif bulgular normotensif grupta görülenlerle benzer oranda gözlenmiştir.

Ö Z E T

Normotensif ve glokomlu insan gözlerinde, topikal uygulanan, brometamin tuzu halindeki 100 µg PGF_{2α}'nın göziçi basıncına etkisi ile gözdeki diğer etkileri araştırıldı. Normotensif grupta 23 bireyin bir gözüne 100 µg PGF_{2α}TT damlatıldı, 50 µl serum fizyolojik damlatılan diğer gözü de kontrol grubunu oluşturdu. Glokomlu grupta ise 20 bireyin 23 glokomlu gözü'nün, tedavi öncesi günü belirlenen diurnal GİB değerleri kontrol olarak alındı. Tedavi günü aynı göze 100 µg PGF_{2α}TT damlatıldı.

Normotensif gözlerde, PGF_{2α}TT damlatıldıktan 1 saat sonra başlayan anlamlı GİB düşmesi, 4-12.saat arasında en yüksekti ve 24 saat boyunca devam etti. Baz değerlere göre en fazla GİB düşmesi 8.saatte (4.91 mmHg) bulundu. PGF_{2α}'lı ve kontrol göz arasındaki GİB farkı, 1-24.saat arasında anlamlı kalmak üzere en yüksek 4.saatte ve PGF_{2α} uygulanan gözde 4.17 mmHg GİB azalması olarak ölçüldü.

PGF_{2α}TT'nun uygulandığı glokomlu gözlerde, ilk yarım saatte GİB anlamlı yükselme (1.95 mmHg) göstermesine rağmen, 1.saatten itibaren baz değerlerin altına düştü ve anlamlı GİB düşmesi 2-24.saat arasında devam etti. Baz değerlere göre en fazla GİB düşmesi 12.saatte (10.21 mmHg) ölçüldü. PGF_{2α} ve kontrol grupları arasındaki GİB farkı 4-24 saat arasında anlamlı idi. En yüksek fark 12.saatte, PGF_{2α} grubunda 9.21 mmHg GİB azalması olarak kaydedildi.

PGF_{2α} damlatılan gözlerin hepsinde hafif-orta derecede konjonktiva hiperemisi; yarısında ise gözde batma, yabancı cisim hissi ve perioküller ağrı oldu. Pupil çapı değişmedi, aköz bulanıklığı veya hücre görülmedi.

PGF_{2α}, her iki çalışma grubunda da total dışaakım kolaylığını değiştirmedi.

S U M M A R Y

Prostaglandin F₂α as the tromethamine salt (PGF₂αTS) was topically applied and hypotensive and other ocular effects were studied in normotensive and glaucomatous eyes. After baseline Intraocular Pressure (IOP) and pupil size measurements, 100 μg PGF₂αTS dissolved in 50 μl saline, was applied to one eye of 23 normotensive subjects and to 23 glaucomatous eyes of 20 subjects. In glaucomatous subjects, the pretreatment diurnal IOP values of the same eye served as control group.

In normotensive subjects, as compared with the baseline values, PGF₂αTS caused a significant IOP reduction at 1-24 hr, being maximal (4.91 mmHg) at 8 hr. Compared with the IOP of the contralateral control eyes which received 50 μl of saline, PGF₂α treated eyes exhibited a significant IOP reduction at 1-24 hr, being maximal (4.17 mmHg) at 4 hr.

In glaucomatous eyes, as compared with base line values, PGF₂αTS caused a significant, but transient elevation in IOP (1.95 mmHg) in the first half hour. The decrease in IOP was significant at 2-24 hr. PGF₂α produced a maximal IOP reduction of 10.21 mmHg, at 12 hr. The IOP difference between PGF₂α treated and control eyes was significant at 4-24 hr, with a maximal IOP reduction of 9.21 mmHg at 12 hr, in the PGF₂α treated eye.

Topically applied PGF₂αTS caused marked conjunctival hyperemia in all cases. Pupillary diameter was not altered. Aqueous flare and cellular response were not seen in any of the eyes. Half of the subjects experienced ocular side effects; including ocular smarting or a foreign body sensation, ocular-periocular pain and headache.

PGF₂αTS did not significantly alter total outflow facility.

K A Y N A K L A R

1. Alm A, Villumsen J: Effects of topically applied PGF₂ α and its isopropylester on normal and glaucomatous human eyes. In Bito LZ, Stjernschantz J(eds): *The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids*. Alan R Liss Inc, New York 1989, pp 447-458.
2. Bartels SP: Aqueous Humor Formation. In Ritch R, Shield MB, Krupin T(eds): *The Glaucomas*. I CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 199-218.
3. Bito LZ: A Physiologic Approach to Glaucoma Management: The Use of Local Hormones and the Pharmacokinetics of PG Esters. In Bito LZ, Stjernschantz J(eds): *The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids*. Alan R Liss Inc, New York 1989, pp 329-347.
4. Bito LZ: A Physiologic Approach to the Development of New Drugs for Glaucoma. *Ophthalmology Clinics of North America*. Vol 2, No 1, March 1989, pp 65-76.
5. Bito LZ, Draga A, Bianco J, Camras CB: Long-term Maintenance of Reduced Intraocular Pressure by Daily or twice Daily topical application of Prostaglandins to Cat or Rhesus Monkey Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:312-319, 1983.

6. Bito LZ: Comparison of the Ocular Hypotensive efficacy of Eicosanoids and Related Compounds. *Exp Eye Res* 38:181-194, 1984.
7. Bito LZ: Prostaglandins (Editorial): *Arch Ophthalmol* 105:1036-1038, 1987.
8. Bito LZ, Camras CB, Gum GG, Resul B: The Ocular Hypotensive effects and side effects of Prostaglandins on the eyes of experimental animals. In Bito LZ, Stjernschantz J(eds): *The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids*. Alan R. Liss Inc, New York 1989, pp 349-368.
9. Camras CB, Podos SM: The Role of Endogenous Prostaglandins in Clinically-used and investigational glaucoma Therapy. In Bito LZ, Stjernschantz J(eds): *The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosanoids*. Alan R. Liss Inc, New York 1989, pp 459-475.
10. Camras CB, Podos SM, Rosenthal JS, Lee PY, Severin CH: Multiple Dosing of Prostaglandin F_{2α} Or Epinephrine on Cynomolgus Monkey Eyes. I. Aqueous Humor Dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:463-469, 1987.
11. Camras CB, Saffra NA, Bhuyan KC, Bhuyan DK, Podos SM: The Role PGs in the Reduction of Intraocular Pressure Following ALT in Rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29(suppl):85, 1988.
12. Caprioli J: The Ciliary epithelia and aqueous humor. In Moses RA, Hart WM(eds): *Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application*. The CV Mosby Co, St Louis 1987, pp 204-222.
13. Crawford K, Kaufmann PL, Gabelt BT: Effects of PGF_{2α} on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. *Curr Eye Res* 9:1035-1044, 1987.
14. Crawford K, Kaufmann PL: Pilocarpine antagonizes Prostaglandin F_{2α} induced Ocular Hypotension in Monkeys. *Arch Ophthalmol* 105:1112-1116, 1987.

15. Friedland BR, Maren TH: Carbonic Anhydrase Inhibitors. In Ritch R, Shield MB, Krupin T(eds): *The Glaucomas I* CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 539-549.
16. Giuffre G: The Effects of Prostaglandin F₂α in the human eye. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 222:139-141, 1985.
17. Goh Y, Nakajima M, Azuma I, Hayaishi O: Prostaglandin D₂ reduces Intraocular Pressure. *Br J Ophthalmol* 72:461-464, 1988.
18. Gum G, Jelatt KN, Bito LZ: The Ocular Hypotensive Effects of Topical Prostaglandin A₂ and A₁ Isopropylester in the glaucomatous Beagle and normotensive Canine eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 (suppl):82, 1988.
19. Hayashi M, Yablonski ME, Resul B, Bito LZ: Comparison of the mechanism of the ocular hypotensive effects of PGF₂α-1-isopropylester (PGF₂α-1-IPE), PGA₂ and PGA₂-1-isopropylester (PGA₂-1-IE) on normal and hypertensive cat eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 (suppl):265, 1987.
20. Kanski JJ: *Clinical Ophthalmology*. World Students Reprint Edition. Butterworth Co, London 1987, p 7.2.
21. Kaufman PL, Crawford K: Aqueous Humor dynamics: How PGF₂α Lowers Intraocular Pressure. In Bito LZ, Stjernschantz J(eds): *The Ocular Effects of Prostaglandins and Other Eicosonoids*. Alan R Liss Inc, New York 1989, pp 387-416.
22. Kaufman PL: Pressure-Dependent Outflow. In Ritch R, Shield MB, Krupin T(eds): *The Glaucomas. I*. CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 219-240.
23. Kaufman PL: Aqueous Humor Dynamics: In Duane TD, Jaeger EA(eds): *Clinical Ophthalmology Vol 3*, Harper and Row, Philadelphia 1985, Ch 45, pp 1-15.

24. Kayaalp C: *Tabii Farmakoloji*. Ulucan Matbaası, Ankara 1986, ss 2513-2613.
25. Kerstetter JR, Brubaker RF, Wilson SE, Kullerstrand L: Prostaglandin F_{2α}-1-Isopropylester effects on aqueous humor dynamics in human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28 (suppl):266, 1987.
26. Kerstetter JR, Brubaker RF, Wilson SE, Kullerstrand LJ: Prostaglandin F_{2α}-1-Isopropylester Lowers Intraocular Pressure Without Decreasing Aqueous Humor Flow. *Am J Ophthalmol* 105:30-34, 1988.
27. Lee PY, Shao H, Xu L, Qu CK: The Effect of Prostaglandin F_{2α} on Intraocular Pressure in Normotensive Human Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:1474-1477, 1988.
28. Lee PY, Podos SM, Serle JB, Camras CB, Severin CH: Intraocular Pressure Effects of Multiple Doses of Drugs Applied to Glaucomatous Monkey Eyes. *Arch Ophthalmol* 105:249-252, 1987.
29. Lee PY, Podos SM, Severin C: Effect of Prostaglandin F_{2α} on Aqueous Humor Dynamics of Rabbit, Cat and Monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25:1087-1093, 1984.
30. Mc Dermott JA: Tonography. In Ritch R, Shield MB, Krupin T(eds): *The Glaucomas*. I. CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 293-299.
31. Miller SJH: *Parsons' Diseases of the Eye*. International Student Edition. Churchill Livingstone, London 1984, pp 14-16.
32. Mittag TW: Adrenergic and Dopaminergic Drugs in Glaucoma. In Ritch R, Shield MB, Krupin T(eds): *The Glaucomas*. I. CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 523-537.
33. Morrison JC, Van Buskirk EM, Fredde TF: Anatomy, Microcirculation, and Ultrasutstructure of the Cliary Body. In Ritch R, Shield MB, Krupin T(eds): *The Glaucomas*. I. CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 75-86.

34. Moses and Becker: Tonography. *Am J Ophthalmol* 45:196, 1958.
35. Nardin GF, Zimmerman TJ: The Ocular Cholinergic Agents. In Ritch R, Shield MB, Krupin T (eds): *The Glaucomas. I.* CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 515-521.
36. Nilsson SFE, Stjernschantz J, Bill A: PGF₂ α Increases Uveoscleral Outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(suppl):284, 1987.
37. Pace-Asciak CR: Mass Spectra of Prostaglandins and Related Products. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research. Vol 18*, Raven Press, New York 1989, pp 1-7.
38. Pederson JE: Uveoscleral Outflow. In Ritch R, Shield MB, Krupin T (eds): *The Glaucomas. I.* CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 241-247.
39. Rohen JW, Lütjen-Drecoll E: Morphology of Aqueous Outflow Pathways in Normal and Glaucomatous Eyes. In Ritch R, Shield MB, Krupin T (eds): *The Glaucomas. I.* CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 41-74.
40. Schottenstein EM: Intraocular Pressure. In Ritch R, Shield MB, Krupin T (eds): *The Glaucomas. I.* CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 301-317.
41. Stern FA, Bito LZ: Comparison of the Hypotensive and Other Ocular effects of Prostaglandins E₁ and F₂ α on Cat and Rhesus Monkey Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22:588-598, 1982.
42. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyoistatistik*. Çağ Matbaası, Ankara 1987, ss 58, 67, 117, 241, 248.
43. Villumsen J, Alm A: Prostaglandin F₂ α -Isopropylester eye drops: effects in normal human eyes. *Br J Ophthalmol* 73:419-426, 1989.
44. Villumsen J, Alm A: The Effect of Prostaglandin F₂ α eye drops in Open angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(suppl):378, 1987.

45. Wang RF, Camras CB, Lee PY, Podos SM, Bito LZ: The Ocular Hypotensive Effects of Prostaglandins F2 α -Isopropylester (PGF2 α -IE) and A₂ (PGA₂) in Glaucomatous Monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28(suppl) 266, 1987.
46. Wax MB: Alternative and Future Medical Therapy of Glaucoma. In Ritch R, Shield MB, Krupin T(eds): *The Glaucomas.I.* CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 557-561.
47. Zeimer RC: Circadian Variations in Intraocular Pressure. In Ritch R, Shield MB, Krupin T(eds): *The Glaucomas.I.* CV Mosby Co, St Louis 1989, pp 319-335.

Y. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Ek Tablo I. Normotensif Bireylerin Özellikleri ve GİB Değişimleri

No	Adı	P.No.	C	Yaş	Baz	İlaç	GİB (mmHg)							
							1/2st	1st	1.5st	2st	4st	8st	12st	24st
1	FY	375180	K	51	16/16	PG/PL	17/15	13/15	13/15	12/14	11/13	12/15	12/15	12/14
2	CD	3191	E	43	17/13	PG/PL	18/12	12/13	12/13	12/13	11/11	10/13	11/11	11/12
3	NE	360769	K	30	16/16	PG/PL	16/16	12/15	12/14	12/13	11/15	11/15	9/12	15/15
4	FU	338839	K	48	16/16	PG/PL	20/18	14/15	13/14	13/14	13/14	11/14	11/14	14/13
5	FM	249617	K	58	19/19	PG/PL	23/19	18/18	17/19	16/20	12/17	12/17	12/17	15/18
6	EK	506549	E	53	19/13	PG/PL	16/11	15/12	16/11	16/11	13/12	14/12	11/10	15/12
7	HP	227461	K	57	15/12	PG/PL	11/13	10/11	9/12	10/11	10/12	8/10	6/10	10/11
8	SB	455395	K	41	19/15	PG/PL	19/18	15/17	16/17	11/15	11/13	11/14	14/17	14/15
9	BE	292383	K	45	17/15	PG/PL	15/15	12/15	11/16	11/16	11/14	10/16	16/18	16/18
10	SG	148345	K	39	20/20	PL/PG	17/15	15/12	16/12	17/13	16/10	16/12	13/16	17/16
11	PK	513553	K	58	11/11	PG/PL	10/10	9/11	9/10	9/11	7/12	6/11	7/10	10/11
12	ÜB		K	27	10/9	PG/PL	10/9	7/8	6/8	6/8	6/8	5/8	4/8	8/8
13	HÜ		E	48	20/17	PG/PL	16/15	16/15	12/15	12/15	12/14	12/14	11/12	14/16
14	HG	453158	K	49	15/14	PG/PL	18/14	16/14	12/14	12/14	8/14	12/13	12/12	16/14
15	FY	370547	K	29	8/11	PL/PG	10/11	8/8	9/9	8/8	8/6	6/6	7/7	8/11
16	SA	515582	K	18	11/11	PL/PG	11/12	12/11	11/10	11/9	11/8	11/8	10/7	11/9
17	AM	440576	K	44	17/17	PG/PL	18/16	17/15	16/14	13/16	13/16	12/16	12/16	14/17
18	İA	458076	E	32	14/18	PL/PG	14/20	16/18	17/17	16/17	17/16	12/15	14/13	13/15
19	GA	513628	K	27	9/10	PL/PG	10/17	11/9	10/9	11/9	11/8	11/8	11/8	11/9
20	NY	374267	K	58	10/8	PG/PL	10/8	10/9	8/8	6/8	7/11	8/9	7/8	9/8
21	NT	457017	E	44	13/13	PG/PL	14/12	14/11	14/10	14/12	15/12	15/12	13/11	13/15
22	MÖ		E	62	15/17	PL/PG	15/16	14/14	15/13	15/12	15/10	14/10	13/10	15/14
23	MD		E	61	10/12	PG/PL	11/12	10/12	9/12	10/12	6/12	6/11	10/10	8/10

C:Cins

Ek Tablo II. Glokomlu Bireylerin Özellikleri İle PGF₂alfa Öncesi Diurnal GİB Ritmi (Kontrol) ile PGF₂alfa Sonrası GİB Değişimi

No	Adı	P.No	C	Yaş	Teşhis	Baz	GİB mmHg (PGF ₂ alfa/Kontrol)						12st	24st
							1/2st	1st	1.5st	2st	4st	8st		
1	TP	420115	E	67	PAAG	31/30	34/-	33/-	29/-	34/31	32/30	28/32	18/32	22/31
2	MŞ	511220	E	68	PAAG	25/25	30/-	28/-	25/-	25/24	18/27	14/24	16/26	19/25
3	MZ		E	45	PAAG	23/24	25/-	21/-	18/-	19/23	14/23	15/24	14/22	14/23
4	MÖ		E	67	PAAG	17/29	30/-	28/-	27/-	30/29	24/16	23/25	17/28	21/17
5	MK	297047	E	45	PAAG	24/23	22/-	30/-	28/-	27/22	18/22	20/23	20/24	24/24
6	MST		E	64	PAAG	24/24	18/-	18/-	18/-	17/23	16/22	14/13	9/25	15/24
7	MK	413339	E	63	PAAG	40/39	43/-	45/-	40/-	42/38	31/38	30/37	28/38	34/40
8	AÇ	508738	E	55	PAAG	25/26	28/-	23/-	20/-	20/21	20/24	17/23	15/23	20/25
9	ŞO	287287	E	63	PAAG	35/34	38/-	37/-	38/-	38/32	36/32	33/34	21/33	24/35
10	NÇ		K	56	DPAG	29/30	29/-	26/-	26/-	24/28	21/17	20/28	20/27	22/29
11	FÜ	517853	K	57	PEG	29/30	32/-	28/-	26/-	25/27	24/28	24/29	17/27	24/29
11	FÜ	517853	K	57	PEG	32/31	36/-	32/-	32/-	30/30	29/33	29/31	24/30	27/32
12	AB		E	39	PAAG	25/26	25/-	25/-	29/-	25/24	15/24	17/23	18/24	18/25
13	MA	502636	E	68	PEG	32/32	36/-	30/-	29/-	31/30	26/31	18/30	19/31	32/32
13	MA	502636	E	68	PEG	37/37	41/-	37/-	34/-	33/37	32/36	24/36	20/35	32/37
14	ŞŞ	442537	E	64	PEG	23/23	24/-	22/-	24/-	21/23	18/24	16/24	12/22	16/23
15	HA		E	73	PEG	29/30	32/-	19/-	27/-	27/28	21/27	21/26	22/28	23/29
15	HA		E	73	PEG	24/25	26/-	21/-	20/-	20/23	16/22	16/21	15/23	18/24
16	ST		K	54	PAAG	23/23	24/-	23/-	19/-	19/22	14/23	14/25	14/24	14/23
17	SA		K	48	PAAG	23/23	20/-	16/-	17/-	16/23	14/21	14/13	12/24	15/23
18	MÇ	345942	E	64	PAAG	28/29	26/-	21/-	23/-	23/26	23/27	22/27	19/26	26/28
19	MD	240888	K	62	PAAG	24/24	19/-	18/-	19/-	19/25	16/23	14/24	18/23	18/24
20	AE	433380	E	67	PAAG	27/27	27/-	18/-	26/-	24/27	20/28	16/25	15/26	17/27

C:Cins

Ek Tablo 3. Normotensif Bireylerdeki Tonografik C Değerleri (C:µl/dk mmHg)(n=10)

Hasta No	İsmi	Baz C Değerleri		Uygulama Sonrası C Değerleri	
		PGF ₂ alfa	Kontrol	PGF ₂ alfa	Kontrol
1	EH	0.24	0.18	0.35	0.33
2	EK	0.25	0.32	0.22	0.23
3	SB	0.40	0.27	0.42	0.35
4	BE	0.16	0.23	0.36	0.22
5	SG	0.25	0.27	0.42	0.35
6	HÜ	0.24	0.26	0.30	0.30
7	HG	0.48	0.33	0.34	0.42
8	AM	0.29	0.25	0.19	0.18
9	KK	0.39	0.28	0.33	0.36
10	KÖ	0.07	0.14	0.07	0.13

Ek Tablo 4. Glokomlu Bireylerde Tonografik C Değerleri (C:µl/dk mmHg)(n=5)

Hasta No	İsmi	PGF ₂ alfa Öncesi(Kontrol)C	PGF ₂ alfa Sonrası C
1	MO	0.21	0.15
2	ŞD	0.08	0.07
3	AE	0.16	0.20
4	NK	0.18	0.27
5	FU	0.06	0.22

Y. G.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Jüri Başkanı

UYGUNDUR

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Jüri Üyesi

UYGUNDUR