

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TAVŞANLARDA ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇLARIN GÖZ
İÇİ BASINCI VE ORBİTAL KAN AKIMI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Zafer DOĞAN**

**Danışman
Doç. Dr. Murat KİBAR**

Doktora Tezi

**Mayıs 2014
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TAVŞANLARDA ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇLARIN GÖZ
İÇİ BASINCI VE ORBİTAL KAN AKIMI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Zafer DOĞAN**

**Danışman
Doç. Dr. Murat KİBAR**

Doktora Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TSD-10-3017 kodlu proje ile desteklenmiştir**

**Mayıs 2014
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

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

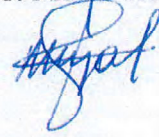
Adı-Soyadı: Zafer DOĞAN

İmza :



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Tavşanlarda Antiglokomatöz İlaçların Göz İçi Basıncı ve Orbital Kan Akımı Üzerine Etkilerinin Araştırılması” adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan**Zafer DOĞAN****Danışman****Doç. Dr. Murat KİBAR****Anabilim Dalı Başkanı****Prof. Dr. Gültekin ATALAN**

Doç. Dr. Murat KİBAR danışmanlığında **Zafer DOĞAN** tarafından hazırlanan **“Tavşanlarda Antiglokomatöz İlaçların Göz İçi Basıncı ve Orbital Kan Akımı Üzerine Etkilerinin Araştırılması”** adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Veteriner Cerrahi** Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

07/05/2014

JÜRİ

İmza

Danışman : **Doç.Dr. Murat KİBAR**
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı



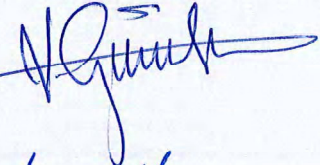
Üye : Prof. Dr. Gültekin ATALAN
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı



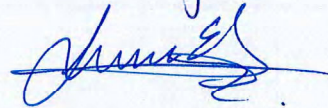
Üye : Prof. Dr. Cengiz CEYLAN
Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı



Üye : Prof. Dr. Vehbi GÜNEŞ
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı



Üye : Yrd. Doç. Dr. Muharrem EROL
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı



ONAY

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

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

Prof. Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu konuyu seçmeme vesile olan, bana oftalmolojiyi sevdiren, tez çalışmamda ilgi ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Murat KİBAR'a, bu zamana kadar her konuda desteğini esirgemeyen, çalışmalarımın her aşamasında bilgisinden, tecrübesinden faydalandığım Cerrahi Anabilim Dalı başkanı, değerli hocam Prof. Dr. Gültekin ATALAN'a, çalışmanın her aşamasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, Prof. Dr. Vehbi Güneş'e, Doç. Dr. Nusret APAYDINA'a, Yrd. Doç. Dr. Muharrem EROL'a, Yrd. Doç. Dr. Hanifi EROL'a, Öğr. Gör. Dr. İlknur KARACA BEKDİK'e, Arş. Gör. M. Kaan YÖNEZ'e, Arş. Gör. Gencay EKİNCİ'ye, yüksek lisans öğrencisi veteriner hekim Şule MELEK'e, çalışmanın deneysel aşamasındaki yardımlarından dolayı Harun AKDOĞAN'a, istatistiksel analizlerdeki yardımlarından ve sabrından dolayı Yrd. Doç. Dr. Aytaç AKÇAY'a, başta İsmail ÖZBOLAT olmak üzere tüm DEKAM çalışanlarına, tez projesini TSD-10-3017 proje koduyla maddi olarak destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi yetkililerine, hayatım boyunca maddi ve manevi her türlü fedakarlığı gösteren sevgili anne ve babama, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Zafer DOĞAN

Kayseri, Mayıs 2014

TAVŞANLARDA ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇLARIN GÖZ İÇİ BASINCI VE ORBİTAL KAN AKIMI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Zafer DOĞAN

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Tezi, Mayıs 2014

Danışman: Doç. Dr. Murat KİBAR

ÖZET

Bu çalışmanın amacı sağlıklı tavşanlarda topikal olarak uygulanan travoprost/timolol kombinasyonu ve bu kombinasyonda yer alan travoprost ile timololün göz içi basıncı (GİB) ve orbital kan akımı üzerine etkilerini araştırmaktır.

Çalışmada, kırk iki adet Yeni Zellanda ırkı tavşan kullanıldı. Bu tavşanlar üç gruba ayrıldı. Grup 1’de travoprost (%0,004), grup 2’de timolol (%0.5) ve grup 3’de travoprost/timolol kombinasyonu topikal olarak uygulandı. Tüm gruplarda sağ gözlere ilaç, sol gözlere ise %0.09 NaCl (kontrol) damlatıldı. Travoprost ve travoprost/timolol gruplarında günde 1 defa saat 08:00’de, timolol grubunda ise günde iki defa 08:00 ve 20:00’de olmak üzere 6 gün boyunca ilaç uygulandı. Göz içi basıncı ölçümleri rebound tonometre kullanılarak 08:00, 10:00, 14:00 ve 20:00’de olmak üzere günde 4 defa tekrarlandı. Aynı şekilde GİB değerleri uygulama öncesi 3 gün ve ilaç kesildikten sonraki 3 gün boyunca aynı saatlerde ölçüldü. İlaç kullanılmaya başlamadan 1 hafta önce ve uygulamanın 6. günü renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak siliyer arter’den pik sistolik hız (PSH), diyastol sonu hız (DSH), rezistif indeks (RI), pulsatil indeks (PI) ve ortalama hız (V_{ort}) değerleri alındı.

Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının GİB’e olan etkileri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Ancak timololün diğer iki ilaca göre daha hızlı bir düşüş sağladığı ($p<0.05$) görüldü. Travoprost ve travoprost/timolol gruplarının ise timolole kıyasla daha uzun süre ve kalıcı GİB düşüşü sağladığı tespit edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen PSH, DSH, RI, PI ve V_{ort} değerlerinin gruplararsı değerlendirilmesinde fark görülmedi ($p>0.05$). Tüm grupların Doppler ultrasonografi verileri uygulama öncesi, uygulama sonrası ve kontrol grupları ile karşılaştırıldığında sadece travoprost grubunun RI ve PI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tavşanlarda GİB'e etkilerinin benzer olduğu, ancak timololün diğer iki ilaca göre daha hızlı bir GİB düşüşü sağladığı ($p<0.05$) tespit edildi. Akut glokomlarda hızlı GİB düşüşü sağlamak amacıyla timololün tavşanlarda kullanılabileceği kanısına varıldı. Tavşanlarda kullanılan antiglokomatöz ilaçlardan timolol ve travoprost/timolol kombinasyonunun siliyer arter RI değeri üzerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturmadıklarından sağaltımda güvenle kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Glokom, renkli Doppler ultrasonografi, tavşan, timolol, travoprost

EFFECTS OF TOPICAL ANTIGLAUCOMATOUS DRUGS ON INTRAOCULAR PRESSURE AND OCULAR BLOOD FLOW IN RABBITS

Zafer DOĞAN

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Veterinary Surgery

Phd Thesis, May 2014

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Murat KİBAR

ABSTRACT

To purpose of this study was to compare the effects of travoprost, timolol and travoprost/timolol fixed combination on the intraocular pressure (IOP) and ocular blood flow of healthy rabbits.

Fourty two New Zealand white rabbits were randomly divided into three groups to receive: travoprost (0.004%) (group 1), timolol (0.5%) (group 2), and combination of travoprost/timolol (group 3). All drugs were instilled to the right eye of the rabbits while, the left eyes were administrated %0.09 NaCl (control). Travoprost and travoprost/timolol was applied topically once a day at 8_{AM} whilst, timolol was given twice a day at 8_{AM} and 8_{PM} for 6 days. The IOP measurements were performed by using rebound tonometer at 8_{AM}, 10_{AM}, 14_{PM} and 8_{PM} during the 5 days of the treatment, 3 days before and 3 days after the treatment. Blood flow velocity in the ciliary artery was measured in both eyes using a colour Doppler imaging (CDI) 1 week prior to the treatment and last day of the treatment. Peak systolic velocities (PSV), end-diastolic velocities (EDV), resistive indices (RI), pulsatile indices (PI) and mean velocities (V_{mean}) were also measured and recorded.

There were no significant differences between the effects of travoprost, timolol and travoprost/timolol combination on IOP ($p>0,05$). However, the effect of timolol decreased more rapidly than the other two drugs ($p<0.05$). On the other hand, travoprost and travoprost/timolol groups provided longer and more permanent IOP drop compared to timolol. No differences were obtained for the mean PSV, EDV, RI, PI and V_{mean}

measured before and after treatment among the groups. When compared with control groups, RI and PI values were only significant in the travoprost group ($p<0.05$).

As a result, the effects of travoprost, timolol and travoprost/timolol combination were similar in all groups; however, timolol exhibited a more rapid IOP drop than the other drugs. It can be concluded that, in an acute case of glaucoma, timolol can be used for a rapid IOP drop in rabbits. As, the topical treatment with timolol and travoprost/timolol combination in rabbits does not alter the silier artery RI values significantly, they can be used safely in the treatment of glaucoma.

Keywords: Colour Doppler imaging, glaucoma, rabbit, timolol, travoprost

İÇİNDEKİLER

TAVŞANLARDA ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇLARIN GÖZ İÇİ BASINCI VE ORBİTAL KAN AKIMI ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER.....	x
KISALTMALAR.....	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GÖZÜN ANATOMİSİ.....	3
2.2. HÜMÖR AKÖZ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ.....	4
2.2.1. Hümör Aköz Dinamiği	5
2.2.2. Hümör Aköz Yapımı	7
2.2.3. Hümör Aközün Dışa Akımı	8
2.2.4. Hümör Aközün Üretimi ve Drenajı Arasındaki Denge	9
2.2.5. Göz İçi Basıncındaki Değişikliklerin Sebepleri.....	11
2.2.5.1 Gün İçindeki Farklılıklar.....	11
2.2.5.2. Yaşın Etkisi	12
2.2.5.3. Kan Dolaşımının Etkisi.....	12
2.2.5.4. İlaçların Etkisi	12
2.2.5.5. Oküler Yangıların Etkileri.....	12

2.3. GLOKOMUN SINIFLANDIRILMASI.....	13
2.3.1. Glokomun Etiyolojik Olarak Yapılan Sınıflandırılması.....	13
2.3.1.1. Primer Glokom	13
2.3.1.2. Sekonder Glokom.....	14
2.3.1.2.1. Lens veya Vitreus İle Bağlantılı Olarak Gelişen Sekonder Glokomlar	14
2.3.1.2.2. Üveal Değişikler Sonucu Şekillenen Sekonder Glokomlar	15
2.3.1.2.3. Travma Sonucu Şekillenen Sekonder Glokomlar	15
2.3.1.2.4. İntraoküler Neoplaziler Sonucu Gelişen Sekonder Glokomlar	16
2.3.1.2.5. Bazı İlaçların Kullanımına Bağlı Oluşan Sekonder Glokomlar	16
2.3.1.2.6. Gözdeki Cerrahi Girişimler Sonucu Şekillenen Sekonder Glokomlar	16
2.3.1.3. Konjenital Glokom	16
2.3.2. Glokomun Gonyoskopik Bulgulara Göre Sınıflandırılması	16
2.3.3. Glokomun Klinik Seyrine Göre Sınıflandırılması.....	17
2.4. GLOKOMDA OPTİK SİNİR HASARININ PATOGENEZİSİ	17
2.4.1. Mekanik Teori.....	18
2.4.2. Vasküler Teori.....	18
2.4.3. Apoptozis	19
2.5. GLOKOMDA KLİNİK BULGULAR	19
2.5.1. Akut Glokom Bulguları	19
2.5.2. Kronik Glokom Bulguları	21
2.6. GLOKOMDA TANI YÖNTEMLERİ	22
2.6.1. Göz İçi Basıncı Ölçümü.....	22
2.6.1.1. Palpasyon Yöntemi	22
2.6.1.2. İndentasyon (Çökertme) Yöntemi	22
2.6.1.3. Aplanasyon Yöntemi	24
2.6.2. Gonyoskopi	27
2.6.3. Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifleri İnceleme Yöntemleri	27
2.6.3.1. Optik Sinir Kanlanması Değerlendirilmesi	28
2.7. ULTRASONOGRAFİ.....	28

2.7.1. Doppler Ultrasonografi	29
2.7.1.1. Grafiksel (Spektral) Doppler	31
2.7.1.1.1. Kesikli Dalga (Power Wave-PW) Doppler	32
2.7.1.1.2. Sürekli Dalga (Continuous Wave-CW) Doppler	32
2.7.1.2. Renkli Doppler	32
2.7.2. Dopplerde Akımların Değerlendirilmesi	33
2.7.3. Oftalmolojide Renkli Doppler Ultrasonografinin Uygulama Alanları.....	34
2.7.4. Renkli Doppler Görüntülemenin Diğer Tanı Yöntemlerine Üstünlüğü	35
2.8. GLOKOMDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	35
2.8.1. Medikal tedavi.....	35
2.8.1.1. Glokomda Medikal Tedavinin Gelişimi	35
2.8.1.2. Glokomun Temel Tedavi Prensipleri.....	37
2.8.1.2.1. Hümör Aköz Üretimini Azaltan İlaçlar.....	37
2.8.1.2.2. Hümör Aközün Drenajını Arttıran İlaçlar	39
2.8.1.2.3. İntraoküler Volümü Azaltmak İçin Kullanılan İlaçlar	43
2.8.2. Operatif Yöntemler.....	44
2.8.2.1. Siklodestrüktif Teknikler	45
2.8.2.2. Aközün Drenajını Arttırmak Amacıyla Kullanılan Yöntemler	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1. REBOUND TONOMETRE (TONOVET).....	49
3.2. KULLANILAN ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇLAR.....	50
3.3. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ CİHAZI VE EKİPMANLARI	51
3.4. ULTRASONOGRAFİK MUAYENE.....	53
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	68
6. KAYNAKLAR	83
EKLER	
ÖZ GEÇMİŞ	

KISALTMALAR

β	beta
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
cos	kosinüs
cm	santimetre
DSH	Diyastol Sonu Hız
GİB	Göz İçi Basıncı
Hg	civa
j	jul
KAİ	Karbonik Anhidraz İnhibitörü
mg	miligram
μ g	mikrogram
μ l	mikrolitre
ml	mililitre
mm	milimetre
NaCL	Sodyum klorür
NTG	Normal tansiyonlu glokom
PI	Pulsatil İndeks
PSH	Pik Sistolik Hız
RI	Rezistif İndeks

Sn	saniye
St. Sap.	Standart Sapma
S_x	Standart Hata
TD	Tedavi Dönemi
TÖ	Tedavi Öncesi
TS	Tedavi Sonrası
US	Ultrasonografi
$\bar{x}$	Ortalama
V_{ort}	Ortalama Hız
2-D	İki boyutlu

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Hayvan türlerine göre ortalama GİB değerleri.....	24
Tablo 4.1. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi öncesi (TÖ) dönemde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz).....	58
Tablo 4.2. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi döneminde (TD) farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz).....	59
Tablo 4.3. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi sonrası (TS) farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz)	63
Tablo 4.4. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarında siliyer arter akım değerlerinin tedavi öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası (TS) karşılaştırılması, gruplar arası karşılaştırılması ve istatistiksel önem kontrolleri.....	64
Tablo 4.5. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarında siliyer arter akım değerlerinin tedavi sonrası (TS) sağ göz ve tedavi sonrası (TS) sol göz (kontrol) karşılaştırılması ve istatistiksel önem kontrolleri.	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Gözün anatomisi	4
Şekil 2.2.	İki katlı siliyer epitel.....	5
Şekil 2.3.	Hümör aközün üretildiği siliyer çıkıntı.....	6
Şekil 2.4.	Hümör aközün drenajı.....	9
Şekil 2.5.	Hümör aközün üretimi ve drenajı arasındaki denge	11
Şekil 2.6.	Schiötz tonometresi	23
Şekil 2.7.	Aplanasyon tonometresi amacıyla kullanılan Tonopen.....	25
Şekil 2.8.	Rebound tonometre (Tonovet)	26
Şekil 3.1.	GİB ölçümü	49
Şekil 3.2.	Kullanılan antiglokomatöz ilaçların ticari preparatları; travoprost/timolol (Duotrav®), travoprost (Travatan®), ve timolol (Timosol®)	51
Şekil 3.3.	SonoSite 180 model renkli Doppler US cihazı	52
Şekil 3.4.	Sony marka UP-895 CE yazıcı ve UP-20 renkli video printer yazıcı	52
Şekil 3.5.	Bulbus okuli'nin 2-D ultrasonografik görüntüsü	53
Şekil 3.6.	Siliyer arter renkli Doppler US görüntüsü	54
Şekil 3.7.	Doppler ultrasonografi muayenesi.....	54
Şekil 3.8.	PW Doppler ultrasonografide siliyer arter kan akımının izlenmesi	55
Şekil 4.1.	Tedavi öncesinde saatlere göre GİB değerlerinin error bar grafiği.....	57
Şekil 4.2.	Tedavi döneminde saatlere göre GİB değerlerinin error bar grafiği.	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom basit olarak göz içi basıncının (GİB) patolojik bir şekilde artması olarak tanımlanmaktadır (1,2). Artan göz içi basıncının optik sinir başına ve retinal gangliyon hücrelerine zarar vermesi sonucu görme kaybı veya kalıcı körlük şekillenmektedir (2,3).

Dünya sağlık örgütü verilerine göre insanlarda karşılaşılan körlüğün %10'unun glokom kaynaklı olduğu bildirilmektedir (4). Kuzey Amerika'da 1994-2002 yılları arasında yapılan bir araştırmada köpeklerde glokomun görülme oranı %1.7 olarak bulunmuştur. Bu oran dünya genelinde insanlarda karşılaşılan glokom prevalansına (%1-2) benzerlik göstermektedir (5). Dünya genelinde veteriner hekimliğin gelişmesi, hayvan sahiplerinin bilinçlenmesi ve yapılan araştırmaların artmasıyla, hayvanlarda karşılaşılan glokomla ilgili verilerin artması beklenmektedir.

Glokom en fazla yanlış teşhisi yapılan göz hastalıklarından biridir. Semptomlar hastalığın süresine, şiddetine, nedenine ve hayvanın türüne göre değişir. Genelde semptomların en belirgin olduğu dönem hastalığın son evresidir. Ancak bu aşamaya gelen hastalarda görüş kaybı çoktan şekillenmiştir (3). Glokom tam olarak tedavi edilemeyen ancak erken teşhis edilebildiğinde kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Bu nedenle glokomun erken teşhisi prognozu açısından önemlidir (6). Tanı konulduktan sonra acilen GİB normal sınırlarına düşürülmelidir. İlk olarak medikal tedaviye başlanır. Bu amaçla çok çeşitli ilaçlar geliştirilmiştir. Medikal tedaviden yanıt alınamadığı durumlarda lazer veya cerrahi girişim uygulanır (6).

Antiglokomatöz ilaçlardan β -blokörler, üzerinde en fazla araştırma yapılan ilaç grubudur. Bu grupta yer alan timolol maleat hümör aközün üretimini azaltarak etkisini gösterir. Prostaglandin analogları olarak bilinen ve en son geliştirilen antiglokomatöz ilaç grubu ise günümüzde en yaygın kullanılan ilaçlardandır (7). Prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olan travoprost hümör aközün drenajını artırarak göz içi basıncını düşürür (8). Tek başına kullanılan prostaglandin analogları veya β -blokörlerin GİB'i düşürmede

yetersiz kaldığı durumlarda ilaçların kombinasyonundan faydalanılmaktadır. Yeni geliştirilen travoprost/timolol kombinasyonu etkin GİB sağlayan bu grup ilaçlardandır (9).

Yapılan çalışmalar GİB artmasının optik sinir hasarının büyük risk faktörlerinden birisi olmasına rağmen, tek faktör olmadığını göstermektedir (10). Bazı bireylerde GİB normal sınırlarda olduğu halde glokomatöz optik nöropati şekillenebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar glokomun patogenezisinde vasküler faktörlerinde önemli rolü olduğunu göstermektedir (11). Ayrıca optik sinir başına giden kan akımının glokomlu hastalarda etkilendiği belirtilmiştir (12). Tedavi için kullanılan ilaç GİB'i düşürürken optik sinir başı kan akımını da düşürüyorsa tedavi anlamsız olur (13). Bu nedenle antiglokomatöz ilaçların GİB'i düşürmelerinin yanında oküler kan akımı üzerine olan etkilerinin araştırılması giderek önem kazanmaktadır (11). Oküler kan akımı analizi için birçok teknik geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Günümüzde ise renkli Doppler ultrasonografi oküler vasküler sistemin muayenesinde giderek yaygınlaşmaktadır. Bu tekniğin avantajları; noninvazif, ağrısız, tekrarlanabilir ve klinik ortamda uygulanabilir olmasıdır (14).

Sunulan çalışmada; tavşanlarda topikal olarak uygulanan travoprost/timolol kombinasyonu ve bu kombinasyonda yer alan travoprost ile timolol'ün GİB'e ve orbital kan akımı üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GÖZÜN ANATOMİSİ

Görme organı olan göz yuvarlağı (bulbus okuli) eklenti organları ile birlikte orbita içinde yer alır. Orbita içten korpus adipozum, dıştan da göz kapakları tarafından iyi bir şekilde korunmuştur. Bulbus okuli, gözün hareketini gerçekleştiren kas sistemi ve gözyaşı aygıtıyla beraber bir bütün oluşturur (1,15,16,17).

Göz yuvarlağı üç tabakadan oluşmuştur. En dışta kornea ve skleradan oluşan fibröz katman bulunmaktadır. Ortada ise koroidea, korpus siliyare ve iristen meydana gelen vasküler tabaka yer almaktadır. Damar ve pigmentten zengin olan bu katman üvea olarakta isimlendirilmektedir. En içte ise retinanın yer aldığı tunika interna bulbi bulunmaktadır (1,15,16) (Şekil 2.1).

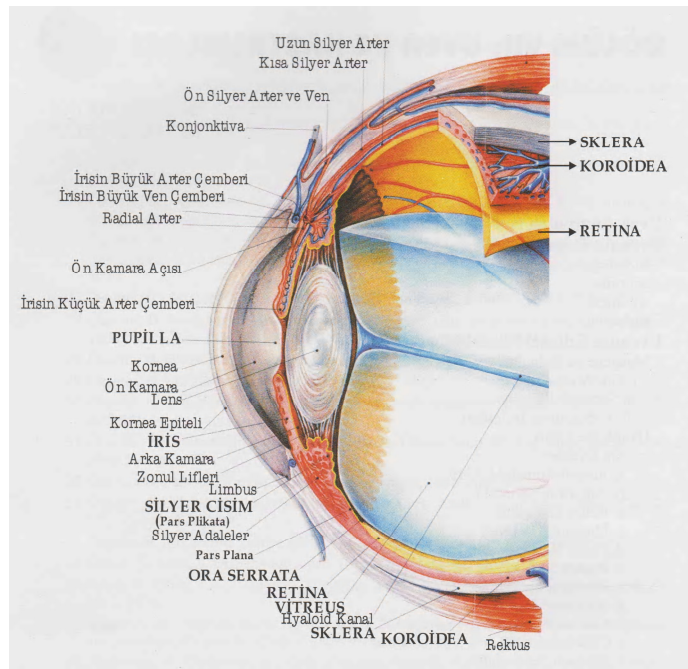
Göz küresi; ön kamara (kamara anterior bulbi), arka kamara (kamara posterior bulbi) ve vitreus (kamara vitreus bulbi) olarak adlandırılan üç boşluktan oluşmaktadır (16).

Kamara anterior bulbi, önden kornea, arkadan iris ve lensin pupillaya bakan yüzü ile sınırlı boşluktur. Bu boşluğun çevresinde kornea, korpus siliyare ve irisin birleştiği alan iridokorneal açısı olarak isimlendirilmektedir (10,16,17). Bu köşenin dış duvarında sinus venosus sklera (Schlemm kanalı) bulunur. Bu kanalın dış tarafındaki kornea dokusu trabeküler bir yapıya sahiptir. Trabeküler dokunun bazı lifleri iris dokusu üzerine geçer ve ligamentum pectinati olarak adlandırılırlar (16).

Kamara posterior bulbi ise önden iris arkadan lensin periferi ve korpus siliyare arasında yer alan bölgedir. Korpus siliyare tarafından salgılanan hümmör aköz arka kamarayı doldurur, bu aradan pupilla aracılığıyla ön kamaraya ulaşır. İridokorneal açıda yer alan trabeküler ağ ve Schlemm kanalı ile gözden uzaklaşır. Kamara vitreus bulbi retina,

korpus siliyare ve lens arasında kalan boşluktur. İçi korpus vitreum olarak adlandırılan bir madde ile doludur (16,17,18).

Lens, iris ile korpus vitreum arasında yer alan saydam ve renksiz bir oluşumdur (16,17). Bir ucu korpus siliyarede bulunan diğer ucu ise lensin kapsülüne yapışan zonüler fibriller aracılığıyla asılı durumdadır (1,16).



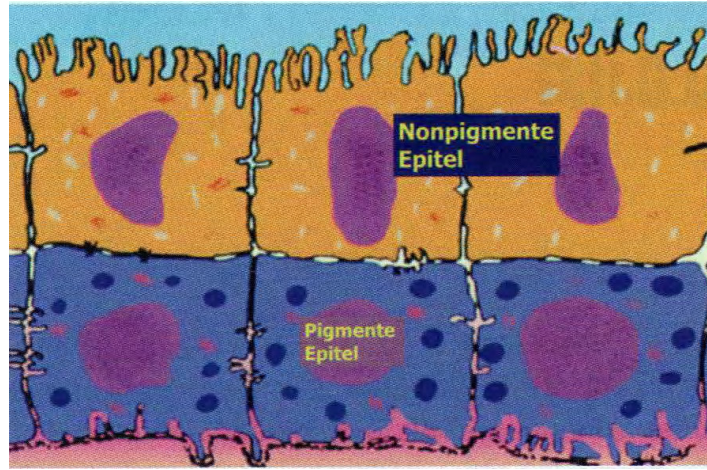
Şekil 2.1. Gözün anatomisi (19)

2.2. HÜMÖR AKÖZ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Hümör aköz, göz küresinin içerisinde, lensin ön yüzünden korneanın arka yüzüne kadar olan tüm boşlukları dolduran, saydam bir sıvıdır (18,19). Yapısal olarak plazmaya benzemesine rağmen yüksek yoğunlukta askorbat, piruvat ve laktat, düşük yoğunlukta protein, üre ve glikozdan oluşmaktadır. Gözde birçok fonksiyonu vardır (19):

- 1- Sürekli meydana gelen akım neticesinde göz küresini gergin tutar. Oluşturduğu basınç sayesinde optik saydamlığın ve gözün yapısal düzeninin korunmasını sağlar (10,19).

- 2- Kornea, lens, vitreus ve trabeküler ağ başta olmak üzere göz içi yapılara ihtiyacı olan besleyici maddeleri taşır ve metabolik artıklarını toplayarak sistemik dolaşıma ulaştırır (6,18,19).
- 3- İçerdiği yüksek orandaki askorbat sayesinde iristeki katekolamin depolarını etkileyen antioksidan işlevi görür. Trabeküler ağda glikozaminoglikanların sıvı-jel dengesinin düzenlenmesini sağlar (19).
- 4- Yangı ve enfeksiyon durumlarında hücrel ve hormonal immun yanıtı sağlar (19).



Şekil 2.2. İki katlı siliyer epitel (10)

2.2.1. Hümör Aköz Dinamiği

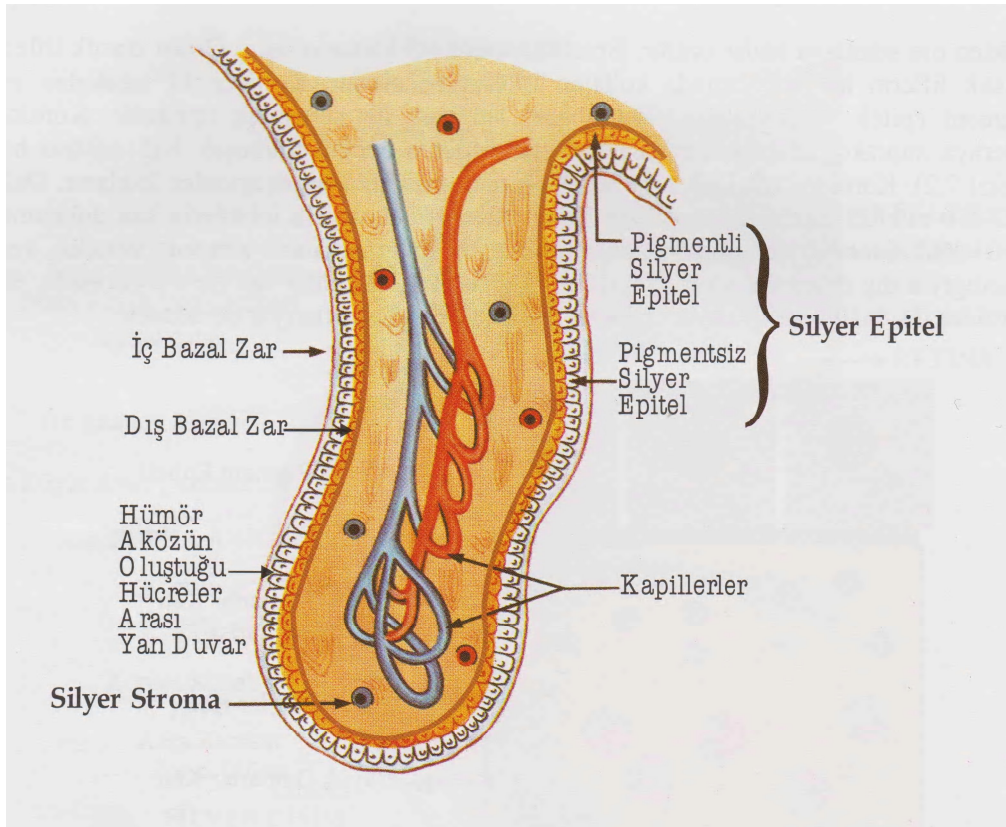
Korpus siliyare (siliyer cisim); koroideanın ön kenarı (ora serrata) ile iris arasında yer alan üveal dokudur. Epitel, siliyer kas ve stromadan oluşur (10,16). Siliyer cisim, koroideanın öne doğru üçgen şeklinde uzantısıdır (16,19). Önde pars plikata, arkada ise pars plana olmak üzere iki parçadan oluşur. Pars plikata yetmiş kadar siliyer çıkıntıdan oluşmuş vasküler bir dokudur (10,16).

Siliyer çıkıntılar ortada stroma ve bunu çevreleyen iki katlı siliyer epitelden meydana gelir. İç tarafta pigmentli, dış tarafta ise pigmentsiz epitel bulunur (10,16,19) (Şekil 2.2). Pigmentli ve pigmentsiz epitel arasında ve pigmentsiz hücrelerin birbiri arasında zonula okludens denilen sıkı bağlantılar vardır. Bu bağlantılar kan-aköz bariyerini oluşturarak siliyer stromadan arka kamaraya serbest diffüzyonu önler (10,20). Epitel

tabakası arka kamaraya bakan kısmını kaplar (10). Hümör aközün üretiminde korpus siliyare üzerindeki siliyer çıkıntılar ana rolü oynamaktadırlar (20,21) (Şekil 2.3).

Siliyer kas üç tabakadan oluşur. Longitudinal lifler; en dış kısmında olup skleral mahmuza tutunur. Kasıldığında trabekülum ve Schlemm kanalını açarak hümör aközün drenajını kolaylaştırır. Radyal lifler; orta tabakada bulunur. Dairesel lifler ise en altta yer alır (10). Bu kas lifleri parasempatik sinir sistemi tarafından uyarılarak akkomodasyonda aktif rol oynarlar (16,19).

Siliyer çıkıntıların kanlanması anterior siliyer arterler ve uzun posterior siliyer arterlerle sağlanmaktadır. Bu iki vasküler sistem birleşerek büyük arteriyel halkayı meydana getirirler. Siliyer çıkıntılar bu halkadan uzanan kapillerler ile beslenirler (20,21).



Şekil 2.3. Hümör aközün üretildiği siliyer çıkıntı (19)

2.2.2. Hümör Aköz Yapımı

Hümör aköz, korpus siliyarede bulunan siliyer çıkıntılardan sürekli olarak salgılanır (6,18,22). Salgılanması birbirini izleyen plazmadan pasif transport (ultrafiltrasyon, diffüzyon ve diyaliz) ve aktif sekresyon şeklinde olmaktadır (1,18,20). Aktif sekresyonda karbonik anhidraz, $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ gibi enzimler etkilidir (10). Bu enzimler içerisinde karbonik anhidraz enzimi primer rol oynar (6,18).

Önce kanın plazma kısmı siliyer çıkıntılardaki kapillar ağdan stromaya diffüzyon ve ultrafiltrasyon ile sızar (20,21). Siliyer kan damarlarının perfüzyonunu değiştiren ilaçların, göz içi basıncı üzerindeki etkilerini bu aşamada gösterdiği düşünülmektedir (21). Siliyer epitelin direk sinirsel uyarımı bulunmamaktadır, ancak siliyer epiteldeki kan damarları sempatik fibrillerden zengindir. Sempatomimetik ve β -blokör ilaçların ise bu lifler sayesinde fonksiyonlarını gösterdiği kabul edilmektedir (23). Plazma stroma boyunca ilerledikten sonra pigmentli ve pigmentsiz epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda birikir (10). Siliyer cismin pigmentsiz epitelyum katmanındaki hücrelerden Na-K ATPaz pompası eşliğinde aktif transport ile arka kamaraya doğru Na^+ iyonları taşınır (20,22). Elektriksel nötralitenin sürdürülmesi için Cl^- ve HCO_3^- iyonları da Na^+ iyonları ile sürüklenir (22). Bu şekilde arka kamarada güçlü bir ozmotik etki şekillenir. Oluşan bu etki arka kamaraya sıvı akışına sebep olur (20).

Siliyer cismin epitelyumunda yer alan karbonik anhidraz 2 ve 4 izoenzimleri, karbondioksitin hidrasyonu yoluyla bikarbonat iyonlarının oluşmasını sağlar. Oluşan bikarbonat iyonları arka kamaraya geçer, burada ozmotik etki meydana getirerek siliyer stromal damarlardan su çeker (3,18).



Hümör aköz üretiminin aktif sekresyon aşaması basınca duyarlı değildir ancak pasif transport ile oluşan kısmı göz içi basıncı değişikliklerine duyarlıdır ve artan göz içi basıncı ile azalmaktadır (20). Aközün büyük kısmı aktif sekresyon ile oluşturulur (6). Aktif sekresyonun sürmesine rağmen, filtrasyon ve uzaklaştırma mekanizmalarının bozulduğu durumlarda, GİB (glokom, hipertansiyon) (6,15,18). Hümör aköz üretimi,

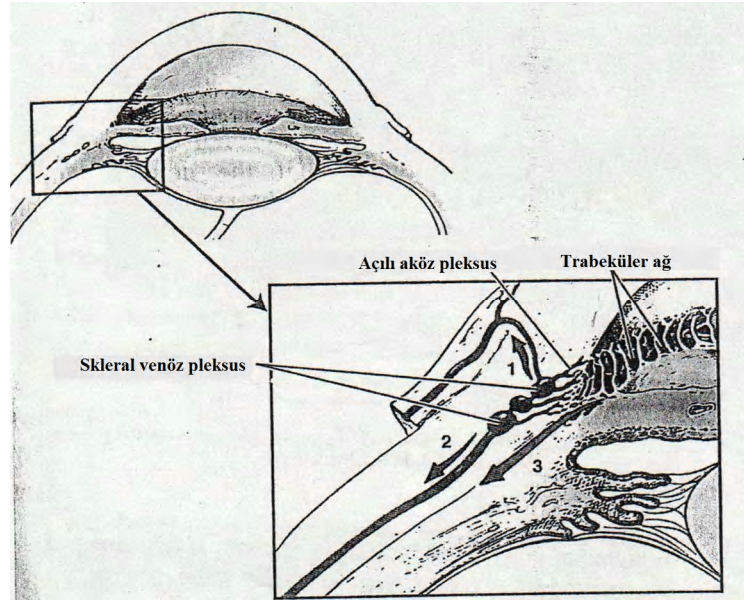
kedilerde ve tavşanlarda (3-4 µl dakikada) büyük oranda benzerken, köpeklerde bu miktar biraz daha azdır (6).

2.2.3. Hümör Aközün Dışa Akımı

Hümör aköz, korpus siliyarede sentezlendikten sonra arka kamarayı doldurur, oradan da pupilla aracılığı ile ön kamaraya geçer (1,15,18). Belli bir sirkulasyonu tamamladıktan sonra temel olarak iridokorneal açıda bulunan filtrasyon mekanizması aracılığıyla gözü terk eder (1,15,18) (Şekil 2.4). Kornea ile lensin arasındaki ısı farkı, aközün bu hareketinde etkilidir (1,3,18). Köpekgillerde hümör aközün iridokorneal açı yoluyla drenajı şu şekildedir: İridokorneal açıda bulunan pektinat ligamentlerin arasından geçen aköz, trabeküler ağa ulaşır (15,16,18). Trabeküler ağ boyunca ilerleyerek, açıdaki pleksusa gelir (3). Buradan ise konvansiyonel ve üveosklral (konvansiyonel olmayan) olmak üzere iki farklı yolla drene olur (3,24).

Konvansiyonel drenaj, anterior ve posterior olmak üzere iki şekilde meydana gelir; anteriorda episklral ve konjonktival venler ile posteriorda ise sklral venöz pleksus ve vorteks venöz sistem ile gerçekleşir. Aközün büyük kısmının drenajı bu yol ile sağlanır (atlarda %50, köpeklerde %85, kedilerde %97) (3).

Aközün kalan kısmında posteriorda, üveosklral yol ile gözden uzaklaştırılır (3). Aköz, ön kamaradan siliyer kasların intersitisyel boşlukları yoluyla suprasiliyer ve suprakoroidal alanlara ve son olarak da sklera yoluyla orbitaya girerek veya sklral kollajen fibrillerin arasından geçerek gözü terk eder (3,20,23,25). Bu yol ile dışa akım prostoglandin $F_{2\alpha}$ analogları ve sikloplejik ajanlar ile artarken, miyotikler ile azalır (10).

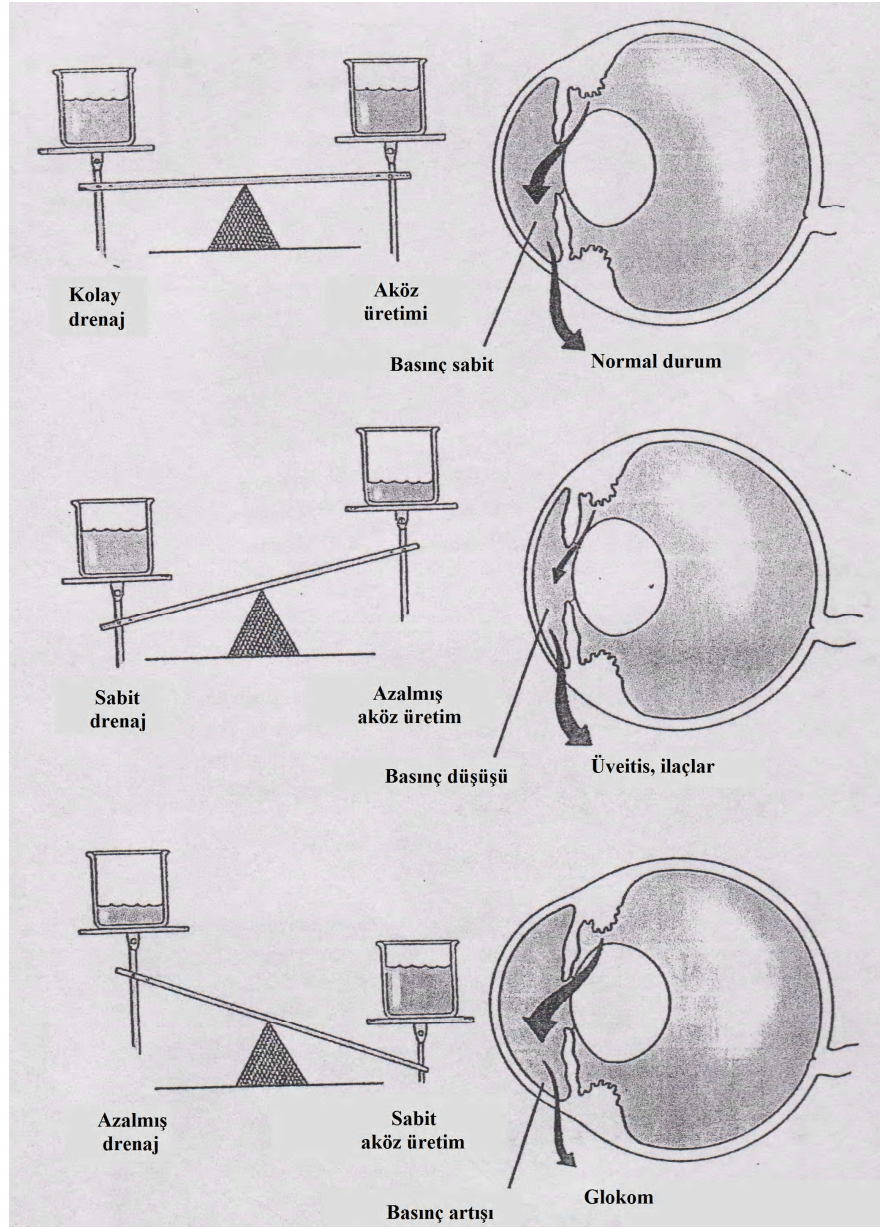


Şekil 2.4. Hümör aközün drenajı (3)

2.2.4. Hümör Aközün Üretimi ve Drenajı Arasındaki Denge

Hümör aközün üretimi ve drenajı arasındaki denge göz içinde bir basınç oluşturur (3,15,19) (Şekil 2.5). Glokomda, hümör aközün hem üretiminde hem de drenajında değişiklikler meydana gelir. Oluşan değişimde aközün drenajında bir azalma meydana gelirse GİB artmaya başlar (3). Bu durumda pasif üretim azaltılarak GİB dengede tutulmaya çalışılır (3,20). Ancak aktif sekresyon normal seyrinde devam eder. Bunun sebebi avasküler dokuların beslenmesi için hümör aköze ihtiyaç duymaları olarak açıklanmaktadır. İlaçların veya antagonistlerinin GİB'e yapacağı etkiyi deneysel olarak göstermenin zor olduğu bildirilmektedir. Çünkü GİB'i oluşturan hümör aközün üretim ve drenajı aşamasında birçok faktör etkilidir. Örneğin β -adrenerjik reseptör agonistleri, siliyer çıkıntıda intraselüler siklik adenosin monofosfat (cAMP) miktarını arttırarak, hümör aköz üretiminde bir artışa sebep olurlar (3). Timolol ve betaxolol gibi β -adrenerjik reseptör blokörü ilaçlar ise cAMP miktarını azaltarak, hümör aköz üretimini dolayısıyla GİB'i düşürürler (3,7). Ancak bu etkilerini sadece hastalar uyankı olduğunda ve adrenerjik uyarıya hassasiyet bulunduğu gösterirler. Yirmi saatten fazla uyuyan bir kedide, timolol gibi ilaçların göz içi basıncını düşürmede etkili olamayacağı düşünülmektedir (3).

Epinefrin ve türevi olan dipivefrin gibi ilaçların cAMP miktarını arttırarak, hümör aköz üretiminde geçici bir yükselmeye sebep olabilir. Ancak bu ilaçları uyguladıktan birkaç dakika sonra GİB düşmeye başlar ve birkaç saat düşük kalır. Bunun sebebi epinefrinin, tarabeküler ağda bulunan β_2 reseptörleri etkileyerek aközün drenajını arttırması olarak belirtilmektedir. Aközün drenajını arttırmasındaki etkisinin, üretimindeki etkisinden daha fazla olması sebebiyle GİB düşer. Ayrıca epinefrin göz içi basıncını iki farklı mekanizmayla daha etkileyebilir. İlk olarak korpus siliyaredaki kan dolaşımını düşürerek hümör aköz üretimini düşürür. Diğer mekanizmalar ise, siliyer kasları gevşeterek üveoskleral akımı arttırması ve prostaglandin üretimini arttırması şeklinde açıklanmaktadır. Bu son etki topikal nonsteroidal antienflamatuar ilaçlarla engellenerek üveoskleral drenajda daha fazla artış ve hümör aköz üretiminde ekstradan azalma sağlanmaktadır. Bu olay bize hem β -adrenerjik agonistlerin hemde β -blokör ilaçların birçok türde GİB'i düşürme sebebini açıklamaktadır. Glokomun nedenlerindeki farklılıklar kadar reseptörün tipi ve dağılımı, popülasyondaki bireysel farklılıklar ve türler göz önüne alındığında belirli bir hastaya verilen ilacın GİB'deki etkisini kestirmenin zor olduğu belirtilmektedir (3).



Şekil 2.5. Hümör aközün üretimi ve drenajı arasındaki denge (3)

2.2.5. Göz İçi Basıncındaki Değişikliklerin Sebepleri

2.2.5.1 Gün İçindeki Farklılıklar

Normal GİB’de gün içerisinde minör farklılıklar oluşabilir (18). Köpeklerde ve insanlarda sabahları GİB en yüksek iken, gün boyunca yavaş yavaş azalır (1,3). Bunun tam aksi ise kediler, tavşanlar ve insan dışı primatlar için öne sürülmüştür (3).

2.2.5.2. Yaşın Etkisi

Glokomun gelişmesinde yaşın önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (5). Hümör aközün üretimi ve drenajı yaşla birlikte azalma eğilimindedir ancak birçok bireyde üretimindeki düşüş daha fazladır. Altmış yaşın üstündeki insanlarda GİB ve hümör aköz üretimi düşme eğilimindedir. Ancak bu eğilim; etnik kökene, obezite ve sistemik hipertansiyon gibi hastalıkların bulunmasına bağlı olarak değişmektedir (3). Irk predispozisyonu bulunan hayvanlarda glokomun ortaya çıkmasında yaş etkilidir (5). Yedi yaş ve üzeri kedilerde de GİB'in her yıl yaklaşık olarak 1 mm/Hg düştüğü gösterilmiştir. İnsanların küçük bir yüzdesinde ve muhtemelen hayvanlarda aközün deranajındaki azalma üretimindeki azalmadan daha fazla etkilendiği için yaşla beraber GİB'de artış meydana gelmektedir (3).

2.2.5.3. Kan Dolaşımının Etkisi

Dehidrasyon, hipovolemik ve kardiyojenik şok gibi durumlarda gözün kan dolaşımında meydana gelen azalmaya bağlı olarak GİB düşebilir (1,3). Köpeklerin tasmalarının gergin tutulduğu veya tasmaların fazla sıkı olduğu durumlarda da GİB'de artış meydana gelebileceği bildirilmektedir (3,18).

2.2.5.4. İlaçların Etkisi

Birçok antiglokomatöz ilaçta olduğu gibi diğer ilaçlarda GİB'i değiştirebilirler. Genel anestezik ve trankilizanların çoğu GİB'de düşüşe sebep olmaktadır. Örneğin; ketamin ekstraoküler kaslarda spazma yol açarak GİB'de geçici bir artışa yol açabilir (3).

2.2.5.5. Oküler Yangıların Etkileri

Üveitiste olduğu gibi korpus siliyareyi etkileyen yangılarda, kan-aköz bariyerinin bozulması sonucu GİB düşer (1,6,18). GİB de meydana gelen düşme göz içi yapılarda meydana gelen yangısal olayların tanısında yardımcı olmaktadır (3).

2.3. GLOKOMUN SINIFLANDIRILMASI

- A) Etiyolojik olarak; primer, sekonder veya konjenital
- B) Gonyoskopik bulgulara göre; açık, dar veya kapalı açılı
- C) Klinik seyrine göre; akut, subakut veya kronik

Nedenlerine göre farklı kategorilere ayrılan glokomlar; gonyoskopik bulgulara bağlı olarak da açık, dar ve kapalı olmak üzere alt kategorilere ayrılırlar (1,6).

Primer glokom;

- 1) Primer açık açılı glokom – köpek, kedi ve atlarda
- 2) Primer dar/kapalı açılı glokom – köpek, kedi ve atlarda

Sekonder glokom;

- 1) Sekonder açık açılı glokom– tüm türlerde görülür
- 2) Sekonder dar/kapalı açılı glokom– tüm türlerde görülür

Konjenital olarak iridokorneal anomali bulunan glokom;

- 1) Konjenital açık açılı glokom
- 2) Konjenital dar/kapalı açılı glokom
 - Ligamentum pektinati displazisi – köpeklerde
 - Gonyodisgenezi – köpek, kedi, tay ve tavşanlarda

2.3.1. Glokomun Etiyolojik Olarak Yapılan Sınıflandırılması

2.3.1.1. Primer Glokom

Primer glokom, başka bir göz hastalığına bağlı olmaksızın kendiliğinden ortaya çıkar (5,18). Başlangıcı asenkronize olmasına rağmen bilateral olma riski vardır (1). Köpeklerde kalıtsal olduğu ve olguların çoğunun kapalı açılı glokom şeklinde

görüldüğü bildirilmektedir (1,5). Kedilerde ise nadir olarak görüldüğü belirtilmiştir. Hasta sahipleri başlangıç aşamasındaki değişiklikleri fark etmediği için bu hasta köpekler genelde akut konjestif bir atakla kliniğe getirilirler. Bu tür vakalarda etkili bir medikal tedaviye acilen ihtiyaç vardır (6).

2.3.1.2. Sekonder Glokom

Hümör aközün drenajının azalması ve göz içi basıncının yükselmesiyle karakterize olan glokom şeklidir. Diğer göz hastalıklarını izleyerek ortaya çıkmaktadır (26).

2.3.1.2.1. Lens veya Vitreus İle Bağlantılı Olarak Gelişen Sekonder Glokomlar

Lens dislokasyonları; sekonder glokomun en önemli sebepleri arasındadır. Primer glokomlar sırasında göz içi basıncında meydana gelen artışlar lensin normal lokalizasyonunu kaybetmesine neden olabilmektedir. Bulbus okulinin hacminin artması ile zonüler fibrillerin gerilmesi sonucu kopma meydana gelmektedir. Lens dislokasyonunun primer mi yoksa sekonder olarak mı geliştiğini tam olarak tespit etmek zordur. Lensin primer konum değişiklikleri genelde total lens luksasyonu şeklindedir ve bulbus okulinin hacmi normaldir. Glokoma bağlı olarak gelişen sekonder luksasyonlar ise genelde subluksasyon ile karakterizedir. Lens dislokasyonları sonucu glokom gelişmesi farklı mekanizmalarla açıklanmaktadır (5,26).

Lens stabilitesini yitirerek iris veya korpus siliyarede mikrotravma şekillenmesine yol açabilmektedir. Travma sonucu iridosiklit gelişerek hümör aköz içerisinde fibrin, protein ve yangı ürünleri birikir. Bu partiküller iridokorneal açığı tıkayarak aközün drenajına engel olur (5,26).

Lensin öne doğru hafif lukse olması, pupilla aracılığıyla ön kamaraya geçen aköze mekanik bir engel oluşturur. Ayrıca lensin posterior kapsülündeki kalıntılarda pupillayı tıkayabilmektedir. Bu durumda arka kamarada basınç artarak lensin öne doğru bombeleşmesi ve irisin tabanı tarafından iridokorneal açının kapanması söz konusu olmaktadır (5,26).

Lensin posteriore lukse olduğu durumda, korpus vitreus anterior doğrultuda yer değiştirerek filtrasyon açısının blokajına neden olabilir (5,6,18). Lens luksasyonlarından kaynaklanan glokomlar köpeklerde kedilere kıyasla daha hızlı şekillenir (6,18).

Lens proteinleri; Lensin bütünlüğünün bozulduğu durumlarda lensin içerisinde bulunan proteinler hümör aköz içerisine yayılarak yangısal bir reaksiyona yol açar. Bunun sonucu olarak da üveitis şekillenir. Protein artıkları ve gelişen yangısal ürünler filtrasyon açısını tıkayarak sekonder glokoma yol açabilir. Ancak bu tür glokomların nadiren şekillendiği bildirilmektedir (6,18).

Katarakt; ilerlemiş kataraktlarda lensin şişmesi sonucu entmesan olarak adlandırılan katarakt şekillenebilmektedir. şişen lensin akut pupillar blokaja yol aması sonucu GİB artışı gelişebilmektedir (5,26).

2.3.1.2.2. veal Değişikler Sonucu şekillenen Sekonder Glokomlar

İridosiklitis ya da veitislerin seyri sırasında yangısal bir reaksiyon ortaya çıkabilir. Oluşan yangı ürünlerinin filtrasyon açısını tıkamaları sonucu GİB yükselir (5,26). Birde bu olaya irisin n veya arka sineşisi eklenirse sekonder glokom gelişme ihtimali artar (18). Özellikle kediler tarafından gözleri tırmalanan köpek yavrularında sık görülmektedir (6).

İris atrofisi/iridoskizis; irisin anterior yüzünde meydana gelen dejenerasyon sonucu irisin n kamaraya doğru bombaj oluşturması ve iridokorneal açının daralması şeklinde gelişmektedir. Bunun sonucu olarak GİB artışı şekillenebilmektedir (6).

2.3.1.2.3. Travma Sonucu şekillenen Sekonder Glokomlar

Kt veya perfore travmalar sonucu ortaya çıkan eksudat, kan, lens proteinleri veya zonuler fibrillerin parçalanması ile oluşan lens luksasyonlarına bağlı sekonder glokom olguları gelişebilir (6).

2.3.1.2.4. İntraoküler Neoplaziler Sonucu Gelişen Sekonder Glokomlar

Özellikle iris kaidesine yerleşim gösteren intraoküler neoplaziler drenajı bloke ederek, drenaj açısına yayılarak veya oluşturdıkları yangısal eksudat ile sekonder glokoma yol açarlar (6,18).

2.3.1.2.5. Bazı İlaçların Kullanımına Bağlı Oluşan Sekonder Glokomlar

Atropin gibi parasempatolitik etkisi ile midriyazis oluşturan ilaçlar ile kortikosteroidlerin uzun süre kullanımları gözü glokoma predispoze hale getirmektedir (6).

2.3.1.2.6. Gözdeki Cerrahi Girişimler Sonucu Şekillenen Sekonder Glokomlar

Ekstrakapsüler lens ekstraksiyonları sonucu lens materyalleri hüümör aközde kalarak iridokorneal açığı tıkayabilmektedir (18). Posterior kapsülün perfore olduğu durumlarda veya posterior kapsüler kataraktın ekstaraksiyonlarından sonra vitreus anterior doğrultuda yayılarak aköz drenajını engelleyebilmektedir (6).

İntrakapsüler lens ekstraksiyonları sırasında veya operasyonun ilk gününde vitreus öne fıtlıklaşabilir ve hüümör aközün drenajını kesintiye uğratabilir (6,18).

2.3.1.3. Konjenital Glokom

Konjenital glokomlarda ön segmentte ve aközün drenaj yolunda birçok anomali bulunabilmektedir (5). GİB artışı doğumdan hemen sonra ya da ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilmektedir (5,18). Konjenital glokomun en önemli sebebi gonyodisgenezi yani filtrasyon açısının embriyonel gelişimindeki morfolojik anomalisidir (1,18). Tek başına bir defekt şeklinde ortaya çıkabileceği gibi diğer sistemik anomaliler ile birliktede görülebilmektedir (26). Bu anomaliye sahip hastalar intraoküler yangısal odaklardan veya fibrin tıkaçlarından çok kolay etkilenirler (18). Tek veya iki gözde birden oluşabilmektedir (26).

2.3.2. Glokomun Gonyoskopik Bulgulara Göre Sınıflandırılması

Gonyoskopi aracılığıyla iridokorneal aç ve sklerosiliyer yarık değerdendirilerek yapılan sınıflandırma şeklidir. Bu sınıflandırmada glokomlar açık, dar ve kapalı açılı olarak kategorilere ayrılır (5,26).

Açık açılı glokomlarda iridokorneal açıda görünen bir daralma yoktur ve ön kamera derinliği normaldir (6). Bu tip glokomlarda GİB artışı sebebinin trabeküler ağ, toplama kanalları ya da intraskleral pleksustaki bir problemten kaynaklandığı düşünülmektedir (6,18).

Sekonder dar/kapalı iridokorneal açılı glokomlarda ise iris dibi korneaya doğru yer değiştirilerek anterior kamaranın derinliğini azaltabilir ve açığı kapatabilir (5,6,18). Dolayısıyla trabeküler ağa giden drenaj sekteye uğrar ve GİB artar. Açının daralmasının veya kapanmasının birçok sebebi vardır (6). Bu sebepler; neoplaziler, lens luksasyonları, korpus vitreusun öne doğru fıtıklaşmasına yol açan nedenler veya iris bombe olgusu olarak özetlenmektedir (6,18).

2.3.3. Glokomun Klinik Seyrine Göre Sınıflandırılması

Glokomların klinik seyrine göre sınıflandırılmaları gözde meydana gelen hasarın tahmin edilmesi açısından faydalıdır (5,26).

Akut glokom olgularında GİB artışı aniden (birkaç saat içinde) şekillenebildiği gibi intermittent artışlarda gözlenebilir. Eğer tedaviye hemen başlanılmazsa retina ve optik sinirin zarar görmesi sonucu 2-7 gün içerisinde kalıcı körlük şekillenir. Göz içi basıncı artmaya devam ederse buftalmus gelişir (6).

Kronik glokomlarda ise hafif GİB (30-40 mm/Hg) artışı vardır, uzun dönemde yavaş gelişir ve bazen intermittent ataklar görülebilir. Belirgin klinik semptomları olmadığı için gözden kaçabilir (6).

2.4. GLOKOMDA OPTİK SİNİR HASARININ PATOGENEZİSİ

Glokomatöz hasarların ortaya çıkmasında primer faktör GİB artışı olmasına rağmen, bazı bireylerde GİB normal sınırlarda olduğu halde glokomatöz optik nöropati şekillenebilmektedir. Göz içi basıncının normal sınırlarda olduğu bu tip glokomlara normal (düşük) tansiyonlu glokom (NTG) denir (10,27). Köpeklerde glokom sırasında GİB artışıyla ilişkili olmayan eksitotoksik amino asitlerin varlığı, optik sinir başı defektlerinin yanı sıra optik sinir başının ekstrasellüler matriks ve

mikrosirkülasyonunun bozulması gibi bulgular köpeklerde de normal tansiyonlu glokom olabileceğini düşündürmektedir. Ancak köpeklerdeki glokomatöz hasarın temel sebebinin GİB artışına bağlı olarak şekillendiği kabul edilmektedir (26).

Optik disk hasarını açıklayan çeşitli teoriler ortaya atılmıştır.

2.4.1. Mekanik Teori

GİB'in yükselmesi skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrozada geniş çaplı sinir liflerinin geçtiği deliklerde bağ doku desteği daha azdır. Artan gerilim lamina kribrozanın dışa doğru kavislenmesine, bu deliklerin veya pasajların bozulmasına sebep olur. Bu bozulma, lamina kribrozadan geçen retina gangliyon hücrelerinin aksonlarının sıkışmasına ve aksoplazmik akımı sekteye uğratarak optik atrofi şekillenmesine yol açar (1,10,27).

2.4.2. Vasküler Teori

Vasküler teoriye göre optik sinir hasarının şekillenmesinde işemi önemli bir yere sahiptir. Glokomatöz hasarın her zaman yüksek GİB ile gelişmemesi, GİB'in düşürülmesine rağmen optik sinir hasarının devam etmesi gibi sebepler glokomun patogenezisinde başka faktörlerinde etkili olabileceğini göstermektedir. GİB'e bağlı olmayan diğer etkenler; optik sinir başı perfüzyon bozukluğu, anormal vasküler direnç ve sistemik hipotansiyon olarak sayılmaktadır (10,27).

Optik sinir başının perfüzyon bozukluğu; optik sinir başını besleyen damarlardaki perfüzyon basıncının (arter ve venler arasındaki basınç farkı) düşmesi sonucu dokuların beslenmesinin bozulmasıdır. Oküler kan akımı, vasküler direnç ile ters, perfüzyon basıncı ile doğru orantılı olarak değişir. Retinal dokulardaki kan akımı sempatik aktivasyondan bağımsızdır. Otoregülasyon olarak adlandırılan bu durum lokal ve metabolik faktörler ile sürdürülmektedir. Sağlıklı bir gözde 30-35 mm/Hg'lık GİB değerlerine kadar otoregülasyon normal seyrinde devam eder (10).

Sistemik hiptansiyon durumlarında oküler kan akımı azalmaktadır. Ayrıca vasküler direnç bozukluklarında (anormal vasküler direnç) oküler kan akımını bozarak glokomatöz optik sinir hasarına yol açabilmektedir (10).

2.4.3. Apoptozis

Glokomda retinal gangliyon hücrelerinin apoptozis tipi hücre ölümüne uğradığına dair bulgular mevcuttur. Bu tip hücre ölümü nekrozdan farklı olarak yangıyla birlikte şekillenmez. Genetik faktörlerle aktive edilen programlanmış bir hücre ölümü şeklindedir (10).

2.5. GLOKOMDA KLİNİK BULGULAR

2.5.1. Akut Glokom Bulguları

Akut glokomlarda semptom olarak; GİB artışı, ağrı, korneada mavimsi beyaz diffuz ödem, midriyazis ve görme kaybı görülmektedir (1,3,6). GİB artışının devam ettiği durumlarda ise buftalmus gelişir. Primer akut glokom, daha çok pektinat ligament displazisi bulunan köpek ırklarında görülür (6).

GİB artışı; akut glokomlar genelde unilateraldir ancak bilateral olma riskide mevcuttur. Aniden gelişen ve yüksek göz içi basıncı ile seyreden bu glokomlarda göz küresindeki gerginlik palpasyonla bile hissedilebilir (6,18). GİB'in 40 mm/Hg'yi aştığı durumlarda gözde meydana gelen değişiklikler sahibi tarafından fark edilir. Teşhiste GİB ölçümü önemli bir yere sahiptir (3).

Ağrı; GİB'in 50-60 mm/Hg veya üzerine çıktığı durumlarda şiddetli bir şekilde ortaya çıkmaktadır. İnsanlar, gözlerinde meydana gelen bu ağrıyı hayatlarının en kötü baş ağrısı olarak tanımlamaktadırlar. Akut GİB yükselmelerinde belefarospazm, depresyon, neşesizlik, günlük aktivitede azalma, nadiren agresiflik görülebilir. Bazı hayvanlarda daha fazla uyuma, iştahta azalma, kusma ve oyuna karşı ilgisizlik bulunabilir. Zaman zaman göz bölgesini kaşıma isteği görülebilir ancak bu bulgu glokoma spesifik değildir (1,3,6,18).

Episkleral konjesyon; artan GİB'in en yaygın belirtisidir. Yükselen göz içi basıncı ile birlikte sklerada oluşan gerginlik posterior intraskleral venöz kanalların tıkanmasına dolayısıyla episkleral venaların genişlemesine yol açar. Bunun sonucu olarak episikleral damarlarda genişleme ve konjesyon gelişir (3,18). Bu durum üveitis ile karıştırılmamalıdır. Konjonktival kapiller damarlarda da konjesyon görülebilir (3,6,18).

Korneal ödem; özellikle akut glokomlarda GİB'in çok yüksek seyrettiği durumlarda ciddi boyutlara ulaşır (26). Normal bir korneada berraklığı sağlayan iki mekanizma vardır; kornea stromasında bulunan kollajen fibrillerin geometrik dizilimi ve yüksek su (%75-80) yoğunluğudur (6). Akut glokom olgularında endotelyal pompa mekanizmasının bozulması veya gerilen kollajen fibrillerin düzenli yapısını kaybetmeleri sonucu bu işleyiş bozularak kornea bulanıklaşması ortaya çıkar (6,18). Eğer glokom devam ederse korneadaki değişiklikler şiddetlenerek korneada vaskülarizasyon gelişimiyle sonuçlanabilir (1,6). Korneada şekillenen bu değişiklikler primer keratitis ile karıştırılabilmektedir (6).

Midriyazis; basınç nedeniyle iris stroması inceler ve sfinkter kasının atrofisi sonucu pupilla dilatasyonu şekillenir (5,26). İris adezyonları bulunmayan komplike olmamış glokomlarda görülür (1). Bu sık izlenen bir belirti olmasına rağmen glokom için spesifik değildir (1,3). GİB'in hafif arttığı durumlarda pupilla çapı normal olabilir. Üveitis kaynaklı gelişen glokomlarda ise miyozis bulunabilir (3). GİB'in akut ve yüksek miktarda arttığı durumlarda direkt ve bilinçsiz oluşturulan pupillar ışık refleksleri bulunmaz ve miyotikler etki etmez (1,3).

Görüş kaybı; akut yüksek basınçlı glokomlarda sürekli artan GİB nedeniyle kısa bir süre içerisinde şekillenebilir. GİB artışlarının hafif seyrettiği olgularda görüş kaybı yavaş yavaş oluştuğu için fark edilemeyebilir. Artan basınç optik sinirin ve retinanın yıkımlanmasına yol açar (1). Doku perfüzyonu engellediği için dış retina katı ile fotoreseptör hücrelerinde işemik hasar meydana gelir ve böylece görüş kaybı oluşur (1,18). Akut glokomların başlangıç aşamasında GİB çok fazla yükseldiğinde retinada yer alan fotoreseptör hücrelerinde nekroz gelişir. Bunu takibeden birkaç gün içinde apoptozis tipi hücre ölümü şekillenmeye başlar. Bu durum oftalmoskopi sırasında

tapetal hiperrefleksi şeklinde gözlenir (3). Aksonel hücrelerin sayısının azalması ile optik sinir başında çukurlaşma meydana gelir (18).

Buftalmus; artan GİB'e bağlı olarak sklera ve korneanın gerilmesi sonucu göz küresi hacminin artmasıdır (3,5,26). Köpek glokomlarında spesifik bir bulgudur (1). Buftalmus şekillenmiş gözler genelde kördür. Ancak genç hayvanlarda sklera esnek olduğundan görme kaybı oluşmadan da gelişebilmektedir (3,18). Buftalmus şekillenen vakalarda GİB düşürülmesine rağmen göz eski haline gelmeyebilir (3).

Glokomun keratit, konjonktivit ve üveitis gibi durumlardan ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Konjonktiva ve korneanın yangısında intraoküler yapılar etkilenmediği için pupillar refleks vardır. Üveanın yangısında ise ön kamarada yangısal eksudat bulunabilir ve irisin görünümünde anormallik vardır. Ayrıca glokomun aksine GİB normal veya düşmüştür (6,18).

2.5.2. Kronik Glokom Bulguları

Kedilerde daha çok kronik glokom ile karşılaşılır. Köpeklerde akut glokom olguları kronik bir hal alırsa kronik glokom semptomları belirginleşir. Primer kronik glokom, daha çok Siberian Husky ırkında görülür diğer ırklarda ise sporadik olarak rastlanır (6). Uzun dönemde yavaş geliştiği için akut glokomda görülen semptomlar çok belirgin değildir (18).

Göz içi basıncı artışı hafiftir ve 30-40 mm/Hg arasındadır dolayısıyla tonometre kullanmadan teşhisi zordur. Genelde tek taraflıdır bu nedenle tanıda anizokori ipucu olabilir (6,18). Korneada ödem, yüzeysel ve derin vaskülarizasyon, pigmentasyon artışı ve skar dokusu gelişimi görülebilir. Hafif episkleral konjesyon, iris atrofi, midriyazis bulunabilir. Pupillar ışık refleksi azalmıştır veya hiç bulunmaz (3,18,28). Ağrı çok belirgin değildir, bazı olgularda buftalmus nadiren fitizis bulbi görülebilir (6,28). Seyrek olarak da descement membranının çizgilenmesi ve keratokonus görülebilir (6). Görülen oftalmoskopik bulgular ise tapetal refleks artışı, retinal kan damarlarında incelme, optik diskte çukurlaşma, retinada atrofi ve bunların sonucu olarak gelişen görüş kaybıdır (6,18,28).

2.6. GLOKOMDA TANI YÖNTEMLERİ

2.6.1. Göz İçi Basıncı Ölçümü

Göz içi basıncının ölçümüne tonometri denir (1). Tonometrinin çalışma tekniği göze uygulanan bir kuvvete karşı gözün ortaya koyduğu direncin değerlendirilmesidir (29).

Göz içi basıncını ölçmenin 3 yolu vardır.

- 1) Palpasyon – Direkt yöntem
- 2) İndentasyon (çökertme) – İndirekt yöntem
- 3) Aplanasyon (düzleştirme) – İndirekt yöntem

2.6.1.1. Palpasyon Yöntemi

Çok sert ve yumuşak gözlerin belirlenebileceği kaba bir tekniktir (18). Bu yöntemde, her iki elin işaret parmakları kapalı olan üst göz kapakları üzerine konulur ve göz küresi üzerine mediyal doğrultuda eşit basınç uygulanır (1,18). Bu şekilde iki göz birbiriyle karşılaştırılabilir (1,18). Sağlıklı bir değerlendirme yöntemi değildir, göz içi basıncının güvenilir bir yöntemle ölçülmesi önerilmektedir (5,18).

2.6.1.2. İndentasyon (Çökertme) Yöntemi

Bu yöntem ile ölçüm yapan tonometrelerden en yaygın kullanılanı Schiötz tonometresidir (15,20) (Şekil 2.6). Bu tonometrede kornea üzerine yerleştirilen hareketli bir piston bulunur. Pistonun ağırlığı ile korneada oluşan çöküntü, pistonun geri itilmesi ile skalada bir değer okunmasına neden olur. Elde edilen ölçüm değeri mm/Hg basıncına eşdeğerliğini saptamak amacıyla çevrim tablosu ile karşılaştırılır (20,29).

Her kullanımdan önce cihaz kalibre edilmelidir. Ölçümden önce göze lokal anestezi damlatılır (1). İris yatay konuma gelecek şekilde hayvanın başı arkaya doğru getirilir. Göz küresine basınç yapmamaya özen gösterilerek göz kapakları açılır. Tonometre pistonu korneanın merkezine dik gelecek şekilde yerleştirilir (1,30). Bu pozisyonda 3-4 ölçüm yapılarak ortalaması alınır (18). Birçok türde normal GİB değerleri 15-25

mm/Hg arasındadır (Tablo 2.1). Genelde iki göz arasındaki fark 8 mm/Hg'dan az olmalıdır (31).



Şekil 2.6. Schiötz tonometresi

Tonometrenin kornea üzerine oturan piston kısmı, insan korneasına göre uyarlanmıştır (1). Korneal eğim ve skleral rijidite hayvanlarda farklılık göstermektedir (1,30). Genelde büyük ırklarda GİB küçük ırklara göre normalin altında, küçük ırklarda ise normalin üstünde değerler verir (1). Korneada ödem, skatriks, infiltrat ya da incelme bulunduğu doğru ölçüm yapılamayabilir (18). Ölçüm sonrasında pistonun korneaya temas eden kısmında partikül kalmayacak şekilde cihaz temizlenmelidir. Etilen oksit, buhar ve ultraviyole ışınları kullanılarak sterilize edilebilir (29,30).

Tablo 2.1. Hayvan türlerine göre ortalama GİB değerleri (31)

Tür	Kullanılan Tonometre	GİB Ortalama/St.Sap.
Köpek	Mackay-Marg	15.7/4.2
	Tonopen	16.7/4.0
		17.8/0.9 (akşam)
		21.5/0.8 (sabah)
Kedi	Mackay-Marg	22.6/4.0
	Tonopen	19.7/5.6
Tavşan	Pneumatograph	19.5/1.84
		17.9/2.11
Sığır	Mackay-Marg	29.5/5.0
		23.4/5.9
Yırtıcı Kuşlar		
Şahin	Tonopen	20.6/3.4
Kartal		21.5/3.0
Baykuş		10.8/3.6
At	Mackay-Marg	25.5/4.0
	Mackay-Marg	28.6/4.8
	Tonopen	29.6/6.2
	Mackay-Marg	17.1/3.9 (akşam)
		18.4/2.2 (sabah)
	Mackay-Marg	23.5/6.1
	Tonopen	23.3/6.9
	Mackay-Marg	23.5/4.5
	Mackay-Marg	20.6/4.7

2.6.1.3. Aplanasyon Yöntemi

İki farklı çalışma prensibine sahiptirler. İlk prensibe göre korneada standart düz alanı elde etmek için gereken gücü ölçerler (Goldman aplanasyon tonometresi). İkinci prensibe göre ise belirli bir güce (önceden belirlenmiş) göre düzelen kornea yüzeyini ölçerler (maklakof tonometresi). Günümüzde bulunan aplanasyon tonometreleri; Goldmann, Draeger, Perkins, Halberg, Maklakof, Mackay-Marg, Tonopen, Tonovet ve Pneumatograph'dır. Ayrıca aplanasyon tonometreleri içerisinde yer alan, beşeri

hekimlikte sıklıkla kullanılan non-kontakt tonometrelerde mevcuttur. Tonopen, kullanımının kolay ve portatif olması gibi nedenlerden dolayı veteriner oftalmolojide en yaygın kullanılan aplanasyon tonometresidir (31) (Şekil 2.7).

Tonopen, elde tutularak kullanılan ve pille çalışan bir cihazdır. Mackay-Marg prensibinde olduğu gibi çalışır. Uç kısmında korneaya temas ederek düzleştirici etki meydana getiren bir piston bulunur. Korneaya temas eden bu kısım, tek kullanımlık lateks ile kapatılarak hassaslığının korunması sağlanır. Ayrıca bu sayede hastalar arasında oluşabilecek çapraz enfeksiyonlarında önüne geçilmiş olur (26,31).

Tonopen, kullanılmadan önce göze lokal anestezi damlatılır ve göz küresine basınç yapmamaya özen gösterilerek göz kapakları açılır. Aletin ucunda bulunan prob korneanın merkezine fazla bastırılmadan temas ettirilir. Bu işlem birkaç defa tekrarlanır. Temas sırasında duyulan kısa bip sesleri cihazın verileri kaydettiğini gösterirken, alınan uzun bip sesi ortalama basınç değerinin hesaplandığını ifade eder. Ölçülen GİB değeri herhangi bir çevrim tablosuna ihtiyaç duyulmadan mm/Hg olarak LCD ekrandan okunur (26,30,31). Korneada meydana gelen patolojik değişikliklerden Schiötz'a göre daha az etkilenir (18,30).



Şekil 2.7. Aplanasyon tonometresi amacıyla kullanılan Tonopen

Rebound tonometre (Tonovet) (RBT, Icare VET, Helsinki, Finland), veteriner oftalmolojide tanı amacıyla en son üretilen ve yayılmaya başlayan tonometredir (Şekil 2.8). GİB’i orijinal bir yöntem olan etki-çarpma metoduna göre ölçer (31). Kullanmadan önce lokal anesteziye ihtiyaç duyulmaz ancak cihazın ucuna takılan portatif probun düşmemesi için dik olarak tutulması gerekir (31). 50 mm uzunluğunda olan paslanmaz çelik probu, 1x1.4 mm çaplı 2 adet koaksiyel mıknatıs sistem ihtiva eder. Probun ucu korneaya 4-8 mm mesafede tutularak ölçüm gerçekleştirilir. Ölçüm sırasında probun korneaya temas etmesi sonucu manyetik sistemde meydana gelen voltaj, sensör aracılığı ile tespit edilerek, dijital bir sinyale çevrilir. Ölçülen değerler cihaz üzerindeki ekrandan mm/Hg olarak okunur. Probun korneaya temas eden kısmı, plastik bir sistem ile örtülmüş olup, korneal hasar riski en aza düşürülmüştür (32). Probların tek kullanımlık olması ile çapraz enfeksiyon riski önlenmiş olur (33). Rebound tonometre kullanılarak rodentlerde, tavşanlarda, yırtıcı kuşlarda, kedilerde, köpeklerde, atlarda, maymunlarda ve insanlarda güvenli ve tekrarlanabilir GİB ölçümlerinin yapılabildiği gösterilmiştir (33-39).



Şekil 2.8. Rebound tonometre (Tonovet)

2.6.2. Gonyoskopi

İridokorneal açının belirlenmesinde ve gonyodisgenezi'nin saptanmasında kullanılan bir muayene tekniğidir. Glokomun iridokorneal açındaki değişimler göz önünde bulundurularak yapılan sınıflandırılmasında da gonyoskopiden yararlanılır. İridokorneal açının direkt olarak muayenesi mümkün değildir. Bu nedenle uygulama, gonyolens adı verilen ve kornea üzerine yerleştirilen özel mercekler kullanılarak gerçekleştirilir (1). Direkt ve indirekt gonyoskopi lensleri muayene amacıyla kullanılır. Veteriner oftalmolojide genelde direkt gonyoskopi lenslerinden faydalanılır (26).

İlk olarak göze pupillayı etkilemeyecek bir topikal anestezi uygulanır (1,29). Hayvan yatay pozisyona getirilir, gonyolens ile kornea arasında kalan boşluğu doldurmak için gonyoskopi solüsyonu (%1-2.5'lük metilselüloz solüsyonu) veya jeli sürülür (1,31). Anterior açının tam olarak ölçümü, iç açının iyi aydınlanması ve gerekli büyütmenin sağlanması için elle manipüle edilen Slit-lamp'a (binoküler-biyomikroskop) ihtiyaç duyulur (1). Aydınlatılan iridokorneal açısı sistematik olarak incelenir (31). Hayvan hareketlerinden doğabilecek hata payını gidermek için iç açısı, 4 derecede incelenmeye çalışılır (1). Bu şekilde iridokorneal açının genişliği, sklereosiliyer yarığın durumu, pektinat ligamentlerin şekli, iç-dış pigment kuşakları ve üveoskleral trabeküler ağ örgüsü hakkında bilgi edinilebilir (5,26,31).

2.6.3. Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifleri İnceleme Yöntemleri

Optik sinir başı ve retina sinir liflerinin incelenmesini sağlayan çok fazla yöntem vardır. Klinik olarak en değerli yöntem oftalmoskopidir (20). Glokomlu gözde direkt veya indirekt oftalmoskopi vasıtasıyla oküler fundus, kan damarları ve optik disk hakkında bilgi alınabilir. Oftalmoskopi glokomun erken tanısına olanak sağlarken, gonyoskopi ile elde edilen bilgilerin birleştirilmesiyle sağaltıma imkan verir (1).

Optik sinir başı bir milyon kadar retinal gangliyon hücre aksonlarının optik sinir kanalına toplanmasıyla meydana gelir (10,40). Optik sinir başı aynı zamanda retinal damarların giriş ve çıkış yaptıkları bölgedir (40). Optik diskin ortasında bulunan fizyolojik girinti, optik çukurluk olarak adlandırılır. Sürekli yüksek GİB durumunda işemiye bağlı olarak optik çukurluk genişleyebilir ve bu durum oftalmoskopi sırasında

görülebilir (41). Optik sinir başındaki yapısal değişikliklerin glokomatöz görme alanı kayıplarından önce ortaya çıktığı saptanmıştır (40). Optik sinirin muayenesi glokoma bağlı bir hasarın mevcut olup olmadığını ve varsa derecesini öğrenmek açısından önemlidir (41). Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle birlikte optik sinir başının görüntülenmesi ve değerlendirilmesinde yeni teknikler ortaya çıkmıştır (40).

2.6.3.1. Optik Sinir Kanlanması Değerlendirilmesi

Optik sinir aksonlarının kaybına neden olan işeminin değerlendirilmesi amacıyla birçok yöntem kullanılmaktadır. Optik sinirin beslenmesi arka siliyer arter, koroidal arterler ve arteria sentralis retina tarafından sağlanmaktadır. Vasküler sistemdeki herhangi bir patoloji durumunda optik sinir etkilenir. Optik diske gelen kan akımı birçok etkene bağlıdır. Bunlar; optik disk kapillerlerindeki kan basınç değeri, GİB, optik disk kan damarlarındaki direnç ve optik disk kan akımının otoregülasyonu olarak sıralanabilir (19). Optik sinir başına giden kan akımının glokomlu hastalarda etkilendiği belirtilmiştir (12).

Kan akımını değerlendirmek amacıyla kullanılan yöntemler şöyle sıralanabilir; reoftalmografi, fundus floresin anjiyografi (FFA), renkli Doppler görüntüleme ve laser Doppler flowmetre (19,42,43).

2.7. ULTRASONOGRAFİ

İncelenecek olan vücut bölgesine insan kulağının duyamayacağı kadar yüksek (20.000 Hz – 10 MHz) frekanslı ses dalgalarının gönderilmesi ve bunların farklı doku yüzeylerinden yansması prensibine dayanan bir görüntüleme tekniğidir (44). Dokulardan yansıyan ekolar (yankı) görüntü monitörüne üç farklı şekilde yansıtılmaktadır (45).

A (Amplitüd: Genlik) – MOD: A-mod amplitüd modu olup dönen ses çizgiler şeklinde izlenir. Gönderilen ses dalgalarının yayılımı doğrultusunda farklı dokulardan yansıyan ekolar yansımanın şiddetine göre çizgisel bir grafik haline dönüştürülerek monitöre aktarılmaktadır. Çizgilerin yüksekliği dönen ekonun şiddetini, aralarındaki mesafe ise

ekonun geri dönüş zamanını yani yapıların vücut içerisindeki derinliğini gösterir. Veriler kantitatif olup günümüzde kullanım alanı azalmıştır (44,46).

B (Brightness-Parlaklık) – MOD: İncelenen dokuların yoğunluklarına göre parlaklığı değişen noktalar halinde monitöre yansıtılması metodudur (44,45). Noktaların parlaklığı geri dönen ekoların şiddetini belirtir (44). Günümüzde kullanılan gri skala gösterimde dokular yoğunluklarına göre gri rengin tonları şeklinde gösterilmektedir (45). Görüntülemeyi sağlayan esas moddur, prob istenilen alanda hareket ettirilerek organın topografik akustik kesiti elde edilir (44,46).

M (Motion-Hareket) – MOD: İncelenen bölgeden yayılan ekoların, hareketli ve zaman ayarlı bir grafiğe çevrilerek monitöre aktarılmasıdır. Burada amaç hareketliliğin gösterilmesidir (44).

2.7.1. Doppler Ultrasonografi

Kan akım hızı ve akım karakteristiklerini araştırmak amacıyla kullanılan bir tekniktir (44). Doppler etkisi veya Doppler kayması (şifti) olarak adlandırılan fizik prensibine göre sabit frekanslı bir ses kaynağı yaklaştıkça daha tiz (frekansı artmış), uzaklaştıkça daha pes (frekansı azalmış) olarak duyulmaktadır (47). Doppler ultrasonografide (US) akım incelenirken eko kaynağı olarak alyuvarların yüzeyi kullanılır (44). Kullanılan ultrason dalga boyu (300nm, 5MHz) normal alyuvarların ortalama çapından (7µm) çok büyük olduğu için ses dalgaları saçılır. Bu tip saçılmaya “Rayleigh-Tyndall saçılması” denir (45). Saçılan dalgalar prob tarafından algılanır. Dönen ekoların yüksek veya düşük frekanslı olmalarına göre kan akımının yönü belirlenir (42). Proba göre akımın yönü mavi veya kırmızı renkler kullanılarak kodlanır (44). Frekans kaymasının büyüklüğüne göre ise kan akış hızı saptanır (42). Akımın hızı ise rengin tonlarının açık veya koyu olmasına göre yorumlanır (44).

Gönderilen ses dalgasının frekansındaki değişim “doppler eşitliği” olarak ifade edilen şu formül ile gösterilir (42).

$$F_d = F_r - F_0 = 2F_0 \cdot v \cdot \cos\alpha / c$$

F_d = Doppler kayması

F_0 = Probdan yayılan frekansı

F_r = Yansıyan frekans

v = Kırmızı kan hücrelerinden yansıyan ortalama akım hızı

c = Sesin yumuşak dokudaki hızı (1540 m/s)

α = Doppler açısı ($\cos 0^\circ = 1$, $\cos 30^\circ = 0.87$, $\cos 45^\circ = 0.707$, $\cos 60^\circ = 0.5$, $\cos 90^\circ = 0$)

Bu eşitliğe göre doppler kayması probun frekansı, kan akımının hızı ve ses demetinin damar duvarı ile yaptığı açının kosinüsü ile doğru orantılıdır (44).

Bu formülde bilinmeyen tek değişken kan akımının hızıdır (v). Diğer faktörlerin önceden belli olmasından dolayı doppler frekans kayması kan akım hızı ile doğru orantılıdır. Akım hızının belirlenmesinde kan damarı ile ultrason demeti arasındaki açı önemlidir. Bu açı daraldıkça doppler frekans kayması artacaktır. Trigonometride 90° 'lık bir açının kosinüs değeri sıfırdır. Bu nedenle ses demetinin akım yönüne dik olduğu durumlarda doppler frekans kayması sıfırdır yani akım tespit edilemez. Açının dar olması ses demetinin yansımaya, geniş olması ise ölçümlerin hassasiyetlerinin azalmasına yani hız ölçümlerindeki hataların belirginleşmesine yol açar. Bu nedenle kan akım hızı ölçülürken doppler açısı 30° - 60° arasında olmalıdır (44,48,49).

İnceleme parametreleri; Doppler US'de frekans kayması ve faz değişikliği olmak üzere başlıca iki parametre kullanılır. Frekans kaymasında kan akımının hızı belirlenir. Faz kaymasında ise proba dönen akımın yönü belirlenir (44,49). Hızlı akımlar için düşük, yavaş akımlar için ise yüksek frekanslı probaların kullanılması önerilmektedir (44).

Doppler ultrasonografi yöntemleri: Günümüzde klinik uygulamalarda; grafiksel Doppler, sürekli dalga Doppler ve renkli Doppler olmak üzere başlıca üç farklı Doppler tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır (49). B-mod ultrasonografi ile kombine edilerek

aynı zamanda incelenen damarında birlikte görüntülediği spektral Dopplere dupleks Doppler denir (47,49). Renkli Doppler ile beraber yapılan şekline ise tripleks Doppler denir (49).

2.7.1.1. Grafiksel (Spektral) Doppler

Bu teknikte doppler bilgileri puls şeklinde gönderilen kesintili ses demetleri vasıtasıyla tespit edilir. Sesin puls şeklinde gönderilmesi sebebiyle eko süresi hesaplanarak sesin lokalizasyonu saptanabilir. Pratikte B-mod ultrasonografi ile entegre kullanılır ve dupleks Doppler tekniği olarak isimlendirilir (47, 49).

Doppler analizi yapılacak olan damar B-mod görüntüsü üzerinde işaretlenir, gönderilecek ses demetinin açısı ayarlanır ve incelemeye başlanır (49). Dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı monitörde B-mod görüntünün yan tarafında frekans/zaman veya hız/zaman grafiği şeklinde real-time olarak gözlenebilir (44,49).

Doppler grafik spektrumunda zaman x eksenini üzerinde, frekans veya hız ise y eksenini üzerinde gösterilir (47). Genellikle transdüsera yaklaşan kan akımı x ekseninin üzerinde, probdan uzaklaşan kan akımı ise x ekseninin altında görülür (47,49).

Akım içindeki hız dağılımı grafik bantının genişliğini etkiler, hız farklılaştıkça bant genişler. Akım bantı ile x eksenini arasında kalan boşluğa spektral pencere ismi verilir. Örnekleme hacmindeki akım hızı farklılaştıkça bant genişleyerek bu pencereyi küçültür veya kaplar. Akım üniform olursa bant daralır ve pencere genişler (49).

Kan akım içindeki eritrosit miktarı ise traselerin parlaklığı ile gösterilir (z yönünde). Bandın parlak kesimleri akımın büyük çoğunluğunun bu hızda olduğunu yani o frekansta ya da hızda akan şekilli eleman miktarının göreceli olarak çok olduğunu gösterir (48,49).

Dupleks Doppler yönteminde monitör üzerinde spektral analiz ve B-mod görüntüsü beraber bulunduğu için kan damarlarının patomorfolojisi incelenebilir (45, 49). Damarlarda daralma, trombüs, arterosklerotik plak ve plak içindeki değişikliklerde bu

yöntemle gösterilebilir (45,49). Vasküler sistemin değerlendirilmesinde görüntü kalitesinin yüksek olması önemlidir (44).

2.7.1.1.1. Kesikli Dalga (Power Wave-PW) Doppler

Renkli Dopplerde görüntü oluşturulurken temel prensip Doppler kayması iken, power Dopplerde Doppler sinyallerinin entegre gücü (amplitüdü)'dür. Bu güç doppler şiftini oluşturan alyuvarların sayıları ile bağlantılıdır. Doppler sinyalinin gücüne bağlı olarak görüntüdeki renklerin tonu ve parlaklığı şekillenir. Frekans ve faz şifti kullanılmadığı için görüntülerde akımın yönü ve hızı ile ilgili bilgiler yer almaz (46,49). Ayrıca görüntülerde Doppler açısının da etkisi yoktur. Yöntemde gürültünün daha az olması yavaş akımlara karşı aygıtın hassasiyetini artırır. Ancak bilgilerin daha uzun sürede toplanması cihazı harekete karşı duyarlı hale getirir (49).

2.7.1.1.2. Sürekli Dalga (Continuous Wave-CW) Doppler

Doppler verilerini değerlendirmenin en basit tekniğidir (49). Probda biri ses dalgası üreten diğeri ise dönen ekoları toplayan sırt sırta yerleştirilmiş iki transdüser bulunur. Ses dalgası kesintisiz gönderildiğinden yöntemin aksiyal çözümlemesi yoktur. Diğer bir ifadeyle dönen ekolardan ses elde edilir ancak sesin nereden geldiği bilinemez (47,49). Dinleyerek akımın hızı, türbülansı ve pulsatilitesi yorumlanır. Veriler tamamen kalitatif ve subjektiftir. Değerlendirme ustalık isterken sadece akımın varlığını belirlemek basit bir işlemdir ve ustalık gerektirmez. Obstetrikte çocuk kalp seslerinin, vasküler cerrahide ise periferik kanlanmanın araştırılmasında kullanılır (49).

2.7.1.2. Renkli Doppler

Akıma ait Doppler bilgisi dokuya gönderilen bir puls çizgisi boyunca birçok örnekleme alanı alınarak gerçekleştirilir (49). Bu şekilde sağlanan akım bilgisi, akımın transdüsera göre yönü ve hızına göre renklendirilip B-mod' daki damar görüntüsünün içine yerleştirilirse renkli Doppler görüntüsü elde edilmiş olur (44). Bu görüntü ile akım hakkında kalitatif bilgiler edinilir. Bu nedenle akımın değerlendirilmesinde genelde grafik şeklindeki doppler spektrumu ile beraber kullanılır (44,49).

Renkli görüntülemeye; faz şifti rengi, frekans şifti rengin tonunu belirler (46). Yani proba doğru olan akımın yönü renklerle, akımın hızı ise rengin tonları ile belirtilir (49). Genelde proba doğru olana akım kırmızı renk ile transdüserden uzaklaşan akım mavi renk ile gösterilir (46). Ayrıca koyu tonlar hızlı akımı, açık tonlar ise yavaş akımı temsil eder (49).

2.7.2. Dopplerde Akımların Değerlendirilmesi

Kalitatif değerlendirme: Akımın varlığı, yönü ve şekli hakkında bilgi edinilebilir (49).

Kantitatif değerlendirme: Aşağıdaki formülden faydalanılarak akımın hacmi ve hızı ölçülebilir (49).

$$\text{Akım hacmi (cm}^3/\text{sn)} = \text{ortalama hız (cm/sn)} \times \text{damar kesit yüzeyi (cm}^2\text{)}$$

Semikantitatif değerlendirme: Pik sistolik/diyastol sonu hız, rezistif indeks ve pulsatil indeks gibi değerlerden yararlanarak akımdaki değişiklikler göreceli olarak değerlendirilebilir (45,49).

Renkli Doppler görüntülemenin önemli bir avantajı B-mod ile görüntülenemeyecek kadar küçük damarların parlamalar şeklinde yerlerinin belirlenmesi ve duppleks Doppler ile ölçümlerinin yapılabilmesidir. Doppler US'nin temel işlevi akım hızının saptanmasıdır. Hız Doppler eşitliği kullanılarak kolay bir şekilde hesaplanabilir. Ancak akım hesaplanırken Doppler açısının 90° olmamasına dikkat edilmelidir (49).

Kesit yüzeyi her zaman dairesel değildir ayrıca sistol ve diyastol sırasında da değişir. Ortalama hız hesaplama yöntemlerindeki hata payları fazla olduğu için hacim ölçümlerinin hassasiyeti düşüktür. Bu sebeple Doppler US'deki akım hacim verileri sınırlı bir yaklaşımı ifade eder (49).

Semikantitatif Doppler US verileri akıma karşı olan direncin değerlendirilmesi amacıyla yapılan hesaplamalardır. Ölçülen impedans, akıma karşı tüm faktörlerden kaynaklanan dirençlerin toplamıdır ve damarın Doppler spektrumu kullanılarak bulunabilir (45,49). Vazokonstriksiyonda yükselen direncin, vazodilatasyondan sonra azaldığı gözlenir (49).

Direnç pratikte semikantitatif tekniklerle değerlendirilir. Bu amaçla akımı kendi içerisinde değerlendiren bazı indeksler geliştirilmiştir. Bu indekslerin açısal düzeltmeye veya damar çapı ölçümlerine gerek duyulmadan Doppler spektrumu kullanılarak hesaplanabilmesi büyük kolaylıktır. Bu amaçla pratikte kullanılan indeksler şunlardır; (45,49)

Pik sistolik hız/diyastol sonu hız: (A/B)

Rezistif indeks: (A-B)/A

Pulsatilité indeksi: (A-B)/ortalama hız

Bu indeksler oldukça kaba olmakla birlikte patolojik akımın değerlendirilmesinde faydalanılır. A/B oranı obstetrikte umblikal kord ve uteroplasantal akımın değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Rezistif indeksi, payda hiçbir zaman sıfır olmayacağı için daha hassas kabul edilir ve başlıca renal transplantların incelenmesinde kullanılır. Pulsatilité indeksi ise obstetrikte ve abdominal uygulamalarda tercih edilebilmektedir. Ancak ortalama hız kullanılarak elde edildiği için daha duyarlı gibi görülmesine rağmen ortalama hızın bulunması konusundaki tartışmalar ve zorluklar kullanımını sınırlamaktadır (45,46,49).

2.7.3. Oftalmolojide Renkli Doppler Ultrasonografinin Uygulama Alanları

Karatikokavernöz fistüller,

Arteriyovenöz malformasyonlar,

Orbita varisleri,

İntraoküler ve orbital tümörler (Orbital hemanjiom, orbital lenfanjiom),

Retina ve koroid dekolmanı,

Diabetik retinopati,

Oküler işemik sendrom,

Glokom,

Oklüziv patolojiler (Sentral retinal arter ve ven oklüzyonları)

Süperior oftalmik ven trombozu,

Kranial arteritler,

Üveitler,

Akut retinal nekroz (43,45-47,50).

Renkli Doppler US kullanarak, orbital damarların normal yapısı ve patolojik görünimleri hakkında bilgi edinilebilir (50).

2.7.4. Renkli Doppler Görüntülemenin Diğer Tanı Yöntemlerine Üstünlüğü

İnvaziv olmaması,

Klinik ortamında uygulanabilir olması ve kısa sürede sonuç alınabilmesi,

Ucuz ve ağrısız olması,

Midriyatik ilaçlara, kontrast maddeye yada saydam ortama ihtiyaç duyulmaması,

Orbital vasküler yapılar hakkında dinamik ve spesifik bilgi edinilebilmesidir (14,45,47).

2.8. GLOKOMDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Kedi, köpek, at ve tavşanların GİB'leri 10-25 mm/Hg arasında değişmektedir. Ölçüm sırasında hayvanların heyecanlanmasına bağlı olarak bu değerler 10-20 mm/Hg kadar daha yükselebilmektedir. GİB türe özgü basıncın 20-30 mm/Hg üzerine çıkarsa profilaktik sağıltım uygulanmalıdır. GİB'in 40 mm/Hg yükseldiği durumlarda ise yaklaşık 48 saat gibi kısa bir süre içerisinde gözde geri dönüşsüz hasarlar şekillenmeye başlar. Tedavide amaç GİB'i 20 mm/Hg'nın altında tutmaktır çünkü GİB 25-30 mm/Hg arasında olduğunda bile gangliyon hücrelerinde yavaş da olsa kayıp şekillenmektedir. Tanı konulduktan sonra acilen GİB normal sınırlarına düşürülmelidir. İlk olarak medikal tedaviye başlanır, medikal tedaviden yanıt alınmadığı durumlarda lazer veya cerrahi girişim uygulanır. Akut ve kronik glokomlarda başlangıç tedavisi aynıdır. Genelde kronik glokomlar medikal tedaviye daha iyi yanıt verirler (6).

2.8.1. Medikal tedavi

2.8.1.1. Glokomda Medikal Tedavinin Gelişimi

Glokom tam olarak tedavi edilemeyen ancak erken teşhis edilebildiğinde kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Bu nedenle glokomun erken teşhisi prognozu açısından

önemlidir. Klinik bulgular başlamadan GİB artışı fark edilirse medikal tedavi çok etkili olur (6). Medikal tedavi amacıyla çok çeşitli ilaçlar geliştirilmiştir.

Glokomda medikal tedavinin gelişimi 1877 yılında pilokarpinin keşfiyle başlamış, 1924'te epinefrin ve 1954'te asetazolomidin geliştirilmesiyle devam etmiştir (51,52). 1978 yılında timolol maleat'ın keşfiyle yeni bir ivme kazanmıştır. Timolol'ün bulunmasının ardından beta reseptör seçici ve nonselektif çeşitli β -blokörler geliştirilmiştir. Bunlar sırasıyla; betaksolol (1985), levobunolol (1986), metipranolol (1990) ve karteolol (1992)'dür. Bu ilaçlar yan etkilerinin ve görmeye olan etkilerinin az olması nedeniyle 1980'li yıllarda büyük kabul görmüştür. Yaklaşık 25 yıl boyunca diğer ilaçlarla kıyaslandığında timolol glokom tedavisinde bir standart haline gelmiştir (7,53). β -blokörler geliştirildikleri zamandan günümüze kadar en çok araştırılan ilaç formu olmuştur ve hala üzerinde en çok araştırma yapılan ilaç grubudur (7).

Doksanlı yıllara kadar antiglokomatöz ilaçların gelişimi yavaş bir ivmeyle sürmüştür. 1990'lı yılların ortalarında ise birçok yeni ve önemli ilaç keşfedilmiştir. Alfa adrenerejik agonistlerden olan apraklonidin (1988) ve brimonidine (1996), ilk topikal karbonik anhidraz inhibitörü olan dorzolamid (1995) ve ardından brinzolamid (1998) ticari olarak piyasaya sürülmüştür (51,53).

Yine bu dönemde ticari olarak piyasaya sürülen ilk prostaglandin analogu olan unoprostan 1994 yılında Japonya'da kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu ilaç etkisinin yetersiz olması ve günde iki defa damlatılmasının gerekmesi gibi nedenlerden dolayı dünyada çok ses getirmemiştir. Bu arada prostaglandin analoglarının gelişimi devam etmiş, 1996 yılında latanoprost piyasaya sürülmüştür. Latanoprostun en büyük avantajlarından birisi günde 1 defa damlatılması olmuştur. Latanoprost'u diğer prostaglandin analogları olan travoprost (2001) bimatoprost (2001) ve tafluprost (2008) izlemiştir (7,52,53). Bu grupta bulunan ilaçlar en son geliştirilen ilaç grubu olmalarına rağmen günümüzde en yaygın ve ilk sırada tercih edilen ilaçlar olmayı başarmıştır (7).

Prostaglandin analogları diğer ilaç grupları ile kıyaslandığında; yan etkilerinin daha az olması, günde 1 defa damlatılmalarına rağmen GİB'de etkili düşüş sağlamaları gibi

sebepler göz önünde bulundurulduğunda bazı özel glokom tipleri dışında (üveitik glokom) glokom tedavisinde ilk tercih edilen ve en yaygın kullanılan ilaç grubu olmuştur (7,52,53). Bu gruptaki ilaçlar monoterapi (tek bir ilaçla tedavi) amacıyla kullanılmalarının yanı sıra kombinasyon tedavilerinin de vazgeçilmezi haline gelmiştir.

Son üretilen hipotansif ilaçlarla birlikte glokom tedavisinde yeni bir çıkış açılmıştır. 1990'lı yıllardan beri glokomda uygulanan cerrahi girişim oranı gittikçe düşmektedir. Bunun sebebi yeni ve etkili ilaçların piyasaya sürülmesi olarak açıklanmaktadır. Bu ilaçların kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte etkinliklerinin geliştirilmesi ve tolere edilebilirliklerinin artırılmasına dair çalışmalar devam etmektedir (53).

2.8.1.2. Glokomun Temel Tedavi Prensipleri

- 1) Hümör aköz üretimini azaltmak
- 2) Hümör aközün drenajını arttırmak
- 3) İntraoküler volümü azaltmak

2.8.1.2.1. Hümör Aköz Üretimini Azaltan İlaçlar

Sistemik ve topikal karbonik anhidraz inhibitörleri ile β -adrenerjik blokörler hümör aköz üretimini düşürmek için kullanılan ilaçlardandır (6).

Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ); pigmentsiz siliyer epitel hücrelerinde bulunan karbonik anhidraz enzimini bloke ederek etkisini gösterir (5). Bu şekilde hümör aközün aktif sekresyon aşamasını, bikarbonat oluşumunu bloke ederek % 20-30 oranında düşürebilir(5, 6). Tüm karbonik anhidraz inhibitörlerinde bu potansiyel vardır (6). Bu ilaçlar içerisinde en etkili olanları topikal olarak kullanılan dorzolamid (%2) ve brinzolamid (%1)'dir (5,6). Optimal etki için 8 saat arayla kullanılmaları gerekir (5,18). Bu ilaçlar tüm glokom tiplerinde kullanılabilir (26). Hafif bir oküler reaksiyon dışında hastalar tarafından iyi tolere edilirler. Ancak dorzolamid kornea dejenerasyonuna yatkın hastalarda kalıcı kornea ödemeine yol açabileceği için dikkatli kullanılmalıdır (18).

Günümüzde sadece dorzolamid içeren damlalar bulunmakla birlikte, timolol ile kombine edilmiş preparatlarda satılmaktadır. Kombine ilaçları kullanırken timololün kardiyopulmener yan etkileri düşünölmeli ve 12 saatte arayla kullanılmalıdır (18).

Lokal karbonik anhidraz inhibitörleri GİB'i düşürmede etkisiz kalırsa sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri ile kombine edilebilirler (6,26). Böyle hastalarda oluşabilecek sistemik yan etkilere dikkat edilmelidir (18). Sistemik olarak kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri diklorfenamid, asetozolamid, methazolamid ve ethokszolamittir. Diklorfenamid'in başlangıç dozu günde 4 defa oral 2-2.5 mg/kg dır (6). İlk 5-10 gün bu dozda kullanıldıktan sonra doz yarıya düşürölerek devam edilir (18). Methazolamid ise günde 2-3 defa 4-6 mg/kg dozda kullanılır. Kullanım sıklığı tedaviye alınan cevaba göre belirlenir (6). Genelde maksimum etki oral kullanımlarının ardından 4-8 saat içinde başlar. Bu ilaçların GİB'i düşürücü etkileri diürezis ile bağlantılı değildir (5). Diklorfenamid'in uzun süre kullanımı vücut tarafından iyi tolere edilmesine rağmen plazma Na, K ve KCl seviyeleri periyodik olarak kontrol edilmelidir (6). Eğer hipokalemi saptanırsa hasta KCl yönünden desteklenmelidir (18).

Akut glokom olgularında GİB'in hızlı düşmesini sağlamak amacıyla asetozolamid intravenöz olarak kullanılabilir. Ancak kusma ve diyare gibi yan etkilerinin olduğu unutulmamalıdır (6). Sistemik KAI'lerinin uzun süre kullanılmaları kediler tarafından tolere edilemez. Meydana getirdiğı yan etkiler sebebiyle insanlarda sistemik KAI'leri yerine topikal KAI'leri tercih edilmektedir (26).

β -adrenerjik blokörler; bu ilaçların etki mekanizmasını anlayabilmek için adrenerjik reseptör fizyolojisini bilmek gerekir. Adrenalin ve noradrenalin fizyolojik etkilerini α ve β olmak üzere iki tip reseptör üzerinden gösterirler. Beta reseptörler de β -1, β -2 ve β -3 olmak üzere 3 alt gruba ayrılabilir. Bunlar içerisinde β -2 reseptörler damar duvarlarında bulunur ve vazodilatasyondan sorumludur. β -blokör ilaçların, siliyer epitelde katekolaminlere bağı cAMP sentezini inhibe ederek hümör aköz üretimini azalttığı düşünölmektedir. Beta blokörlerin drenaj üzerine etkisi gözlenmemiştir. Bataksolol'ün kalsiyum kanal blokörü olarak etki gösterdiği de saptanmıştır, bu etkisi

ile hem göz içi basıncında düşüş sağlar hem de oküler kan akımını arttırarak nöronları korur (7).

Günümüzde glokom tedavisinde kullanılan topikal β -blokörler; timolol, betaksolol, levobunolol, optipropanol ve metipranolol olarak sayılabilir (6). Bunlar içerisinde en yaygın kullanılanı timolol'dür (54). Betaksolol (%0.5) β -1 reseptör antagonisti, timolol (%0.25-0.5) ve levobunolol (%0.5) hem β -1 hem de β -2 reseptör antagonisti, metipranolol ise non-selektiftir (5). Hayvan türlerine göre hipotansif etkileri değişir. Bunun sebebinin türler arası β -reseptörlerdeki varyasyon olduğu düşünülmektedir. En belirgin yan etkileri bradikardidir (55).

Beta blokörler, klinik belirtileri henüz başlamamış ve göz içi basıncı artmamış olan hastalığa yatkın hayvanlarda daha etkili çalışırlar (18). Irk predispozisyonu bulunan normotansif gözlerde semptomların ortaya çıkmasını geciktirmek amacıyla etkin bir şekilde kullanılabilirler. Eğer tek gözünde glokom başlamış bir hasta kliniğe başvurursa, iki gözünün de tedavi edilmesi önerilir (6). Glokom semptomları başlamış ve GİB yükselmiş hayvanlarda tek başına kullanılmaları yeterli gelmez çünkü hüümör aközün üretimini %5 kadar azaltırlar (5,6). Böyle durumlarda GİB'i normal seviyelere düşürmek için diğer ilaçlarla kombine kullanılırlar (5). Kan aköz bariyerini bozmadıkları için kolinergik ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte kullanılabilirler (18).

Timolol kedilerde miyozise yol açar. Genelde %0.25 ve %0.5'lik formülasyonları günde 2-3 defa kullanılır (5). %4-6 gibi yüksek konsantrasyonları daha etkilidir ancak ticari olarak üretilmemiştir (6). Kardiyovasküler ve pulmoner hastalığı bulunan küçük köpek ve kedilerde dikkatli kullanılmalıdır (5).

2.8.1.2.2. Hüümör Aközün Drenajını Arttıran İlaçlar

Direkt ve indirekt etkili parasempatomimetikler, sempatomimetikler ve prostaglandin analogları bu amaçla kullanılan ilaçlardır (6).

Parasempatomimetikler; bu gruptaki ilaçlar kolinergik agonistler veya miyotikler olarak da isimlendirilmektedir. İki farklı mekanizma ile çalışırlar; ya direkt olarak

postganliyoner sinir uçlarında asetilkolin benzeri etki gösterirler ya da indirekt olarak asetilkolini yıkımlayan kolinesteraz enzimini inhibe ederek etki gösterirler (7). Drenaj açısının açık olduğu durumlarda kullanılmaları önerilir (2). Primer glokomların uzun süreli tedavilerinde genelde β -blokörler ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte kullanılırlar (26).

Pilokarpin direkt etkili kolinerjik ilaçlardandır (28). %1-10 arası değişen konsantrasyonları mevcuttur ancak %4'ün üstündeki yoğunluklarının ekstra etkisi yoktur aksine daha fazla yan etki oluştururlar (6). Genelde %1-2'lik konsantrasyonları günde 3-4 kez kullanılır (18,55). Operasyon düşünülen hastalarda kan-aköz bariyerini bozduğu için kullanırken dikkat edilmelidir (18).

Ekotiyofat iyodür ve demekaryum bromür indirekt etkili kolinerjik ilaçlardandır (28). Ekotiyofat iyodür'ün başlangıçta %0.25'lik solüsyonu günde 2-3 defa bir damla olacak şekilde hasta göze kullanılır. Basınç düştükten sonra doz kontrollü bir şekilde azaltılarak devam edilir (18). Demakaryum bromür'ün ise %0.125 ve %0.25'lik konsantrasyonları günde 1-2 defa topikal olarak uygulanır (55).

Sempatomimetikler; epinefrin ve analogu olan dipivefrin kedi ve köpeklerde GİB'i düşürmek amacıyla kullanılan adrenerjik ilaçlardandır. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte hüümör aközün drenajını arttırdığı gösterilmiştir ve üretimini de azalttığı düşünülmektedir (24). Epinefrin (%1) ve dipivefrin (%0.1) günde 1-2 defa olacak şekilde topikal olarak uygulanırlar (5). Epinefrin ve pilokarpin hastanın durumuna göre kombine edilebilirler (6).

Alfa adrenerjik agonistlerden olan brimonidine ve apraklonidin, insan ve tavşanlarda aköz üretimini düşürerek GİB'i düşürürler. Köpeklerde katarakt ekstraksiyonu ve siklokriyosürji operasyonu sonrası oluşabilecek GİB artışını kontrol altına almada, %0.1'lik solüsyonları faydalı olabilir ve etkileri geçicidir(24). Brimonidin tartrat alfa 2 adrenerjik reseptör agonistidir. Hüümör aköz üretimini azaltarak ve üveoskleral akımı arttırarak GİB'i düşürür. %0.2'lik formülasyonu günde 2 defa olacak şekilde topikal uygulanır (28).

Prostaglandinler; oküler yangılardaki etkileri yaklaşık olarak 30 yıldır çalışılmaktadır. Ancak son dönemlerde topikal uygulanan çok düşük konsantrasyonlarının bile GİB'i düşürdüğü keşfedilmiştir (5). Hızlı etki göstermeleri ve GİB'de meydana getirdikleri dikkat çekici düşüş sebebiyle akut ve başlangıç aşamasındaki glokomların acil müdahalesinde sıklıkla kullanılırlar (2).

Prostaglandinler, siklooksijenaz enzimi aracılığı ile araşidonik asitten üretilen lokal hormon olarak isimlendirilen moleküllerdir (7). Göz dahil birçok dokuda bulunurlar ve etkilerini hedef dokulardaki prostaglandin reseptörlerine bağlanarak oluştururlar (7,56). Bu reseptörlerden daha çok FP, daha az oranda ise EP₃ reseptörlere afinite gösterirler (56). Prostaglandinler gözde GİB'i düşürür, hiperemi yapar, damar geçirgenliğini artırır ve yangıya sebep olur (7). Son yıllarda intraoküler yangı oluşturmeyen ancak hüümör aközün atılımını arttıran prostaglandin analogları üretilmiştir (18). Ön ilaç olarak üretilen bu derivasyonlar korneadan geçtikten sonra asit formlarına dönüşerek aktif hale gelirler (7). Etkileri genelde miyozis ile başlar (5). Üveoskleral drenajı arttırarak GİB'i düşürürler (2). Bu etkilerini üveoskleral akıma direnç gösteren siliyer kasları gevşeterek oluştururlar (18). Ayrıca bazı türlerde konvansiyonel deranjı arttırabileceğine dair tonografik bulgular da mevcuttur (5).

Günümüzde kullanılan prostaglandin analogları; latanoprost (%0.005), travoprost (%0.004) bimatoprost (%0.03) ve unoproston isopropil (%0.12-0.15)'dir (5). İnsanlarda ve köpeklerde GİB'i düşürmede etkili oldukları gösterilmiştir (6). Ancak atlarda ve kedilerde glokomun sağaltımında etkisiz kaldıkları bildirilmiştir (57). Kedilerde etkisiz kalmasının sebebi, prostanoid reseptörlerdeki yetersizlik olduğu düşünülmektedir (58). Köpeklerde primer glokomun sağaltılması amacıyla kullanılırlar (55). Bu gruptaki ilaçlarda genel olarak karşılaşılan yan etkiler; miyozis, konjonktival hiperemi ve iriste pigmentasyon artışıdır. Lens luksasyonu ve üveitis bulunan durumlarda kullanılmaları önerilmez (54,55).

Latanoprost, prostoglandin F_{2α} analogudur (28). Günde 1 defa 1 damla olacak şekilde akşamları uygulanır (59). İntraoküler yangı sonucu şekillenmiş sekonder glokomlarda, yangının daha da şiddetlenmesine yol açabileceği için kullanılması tavsiye edilmez

(2,18). Beta adrenerjik agonistler, alfa adrenerjik agonistler ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile kombine edilerek kullanılabilir (18). İnsanlarda, insandışı primatlarda ve pigmentli tavşanlarda kronik kullanımı sonucu iriste pigmentasyon artışı, kirpiklerde pigmentasyon ve hipertrikozis gibi yan etkiler görülebilir (5).

Travoprost, prostoglandin $F_{2\alpha}$ analogudur (28). Ön ilaç olarak üretilen travoprost, göze damlatılmasının ardından korneal esteraz enzimleri tarafından asit formuna dönüştürülerek aktif hale getirilir. Oluşan aktif moleküller ise siliyer kasların üzerinde bulunan FP reseptörleri etkileyerek siliyer kasların gevşemesine ve üveoskleral drenajın artmasını sağlarlar. Yapılan klinik çalışmalar sonucu en etkin ve güvenli doz yoğunluğun %0.004'lük solüsyon olduğu saptanmıştır. Travoprost (%0.004) günlük göz içi basıncı sirkülasyonu boyunca GİB'i 6.8-8.3 mm/Hg düzeyinde azaltarak, 24 saatlik bir süre boyunca mükemmel bir gün içi GİB kontrolü sağlar. Hem sabah hem de akşam dozlama rejimleri, uygulanan dozdan sonraki 24 saatte GİB'de benzer şekilde etkili düşüş sağlar. Ancak akşamları kullanılması önerilmektedir. Latanoprost ile yapılan çalışmalar günde 2 kez kullanılan ilaçların, 1 kez uygulanan ilaçlardan daha fazla düşüş sağlamadığını göstermiştir. Travoprostun'da benzer etki yaptığı düşünülmektedir (8). Konjonktival hiperemi, süperfisiyal punktat keratopati ve iriste renk değişikliği gibi yan etkileri görülebilmektedir. Üveitis varlığında kullanılması kontrendikedir (54).

Bimatoprost; birçok kaynakta prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olarak kabul edilmesine rağmen yapılan son çalışmalar prostamid adında yeni bir hipotansif ajan olduğunu göstermektedir. Framakokinetik etkisi incelendiğinde FP reseptörde dahil olmak üzere prostanoid reseptörler üzerinden etkisini göstermediği bulunmuştur (8). Üveitis bulunmayan glokomlu köpeklerde kullanılması önerilir (54).

Unoproston isopropil, normal ve glokomlu köpeklerde miyozis oluşturur ve GİB'i düşürür ancak bu etkileri diğer 3 ilaca kıyasla daha zayıftır ve etki süresi daha kısadır (5).

Travoprost/timolol maleate kombinasyonu; son zamanlarda üretilmeye başlanan bu bileşim %0.004 travoprost ve %0.5 timolol maleate içerir. Tek başına kullanılan prostaglandin analogları veya β -blokörlerin GİB'i düşürmede yetersiz kaldığı durumlarda bu kombinasyon uygulanabilir (9).

Atropin genelde glokomda kontrendikedir. Atlarda normotansif gözlerde GİB'e etki etmez. Glokomlu atlarda üveoskleral drenajı arttırarak GİB'i düşürür. Ancak çok iyi bir şekilde moniterize edilen durumlarda kullanılmalıdır (6).

2.8.1.2.3. İntraoküler Volümü Azaltmak İçin Kullanılan İlaçlar

Gliserin, mannitol ve üre intraoküler volümü düşürmek için kullanılan hiperozmotik ajanlardandır. Son yıllarda izosorbid adlı yeni bir ürün piyasaya sürülmüştür (6). Akut glokomun kısa süreli tedavisinde ve glokomun cerrahi tedavisi öncesi sistemik olarak kullanılırlar. Hiperozmotik ajanlar kanın osmolaritesini arttırarak vitreus ve hümör aközden kana su çekilmesine dolayısıyla GİB ve vitreus volümünde azalmaya yol açarlar. Etkinliklerini gösterebilmeleri için kan-aköz bariyerinin bozulmamış olması gerekir. İridosiklit bulunduğu durumlarda oküler hipotansif etkileri azalabilir (5).

Mannitol'ün %10-20'lik solüsyonları intravenöz olarak 1-1.5 g/kg dozda uygulanır (2,5). Şişede kristal şekillenmişse kullanmadan önce sıcak su banyosunda ısıtılarak çözdürülmelidir (59). Oluşabilecek sistemik yan etkileri göz önünde bulundurularak hasta uygulama sırasında ve sonrasında gözetim altında tutulmalıdır (18). Oküler hipotansiyon 30 dakika içinde başlar ve 5 saat kadar sürer. Etki süresi enjeksiyonun uygulama hızına ve dozuna bağlıdır (5). GİB'i gliserine göre daha hızlı düşürür ve daha az yan etkisi vardır (6). Gliserin'in %50'lik solüsyonları oral olarak 1-2 ml/kg dozunda verilir (2). İlaç kullanılmadan önce hasta 1 saat susuz bırakılmalıdır (18). Hoş olmayan bir tadı vardır bu sebepten ötürü bulantı ve kusma yapabilir (5). Ayrıca diyabetik hastalarda kullanılması önerilmez (18).

Hiperozmotik ajanlar en çok akut konjestif glokomlarda GİB'i hızlı bir şekilde düşürmek amacıyla kullanılırlar (5). Acil durum ilaçlarıdır, devamlı kullanılmaları önerilmez (6). Genelde diğer topikal ilaçlarla kombine edilirler. Eğer birkaç saat içinde

yeterli hipotansif etki şekillenmezse hiperozmotik ve topikal tedaviye destek olmak amacıyla köpeklerde ön kamaraya parasentez uygulanarak 0.1 ml hümör aköz alınabilir (5).

2.8.2. Operatif Yöntemler

Medikal tedaviden yeterli sonuç alınamadığı durumlarda genelde cerrahi tedaviye başvurulur (6). Operatif olarak kullanılan yöntemler ikiye ayrılabilir. Bunlardan ilkinde alternatif yollar oluşturarak drenajı arttırmak amaçlanır. İkincisinde ise siliyer cismin bir bölümünün yıkımlanması sağlanarak hümör aköz üretimi düşürülür. Glokom'un tedavisinde kullanılan cerrahi tekniklerin popülaritesi, kullanma dereceleri ve kombinasyonları sürekli gelişmektedir. Son yıllarda antifibrotik ilaçların geliştirilmesi ile birlikte eskiden kullanılan geleneksel cerrahi filtrasyon yöntemleri daha kullanışlı hale gelmiştir (60). Kriyoterapi ve lazer fotokoagülasyon yöntemleri kullanılarak siliyer cisimde tahribat meydana getirilmesi ve ön kamara şantları en çok kullanılan cerrahi yöntemlerdir (5).

Operasyon öncesi hastanın genel durumu, hidrasyon derecesi, elektrolit ve asit baz dengesi kontrol edilmelidir. Özellikle son zamanlarda sistemik karbonik anhidraz inhibitörü ilaçlar kullanmış hastaların serum potasyum seviyeleri ile birlikte kan gazları ve asit baz dengesi değerlendirilerek gerekli sağaltım yapılmalıdır. GİB artmasının oluşturduğu ağrı sebebiyle yem ve su tüketimi azalmış ya da mannitol kullandığı için dehidre olan hastalarda cerrahi işlem öncesi sıvı desteği sağlanmalıdır (3,18).

Eğer mümkünse GİB normal değerlerin altına düşürülmelidir. Çünkü yüksek olduğu durumlar göz için tehlike yaratabilir ve cerrahi başarıyı düşürebilir. GİB 25 mm/Hg'nın altına düştüğünde ön kamaraya operatör işlem yapılabilir. Yeterli hipotansiyon sağlanmadan başlanan operasyonlarda koroidal hemoraji, koroidal ödem, vitreus protrüzyonu ve irisın öne yer değiştirmesi gibi durumlarla karşılaşmaktadır. Sonuç olarak operasyon öncesi retinal gangliyon hücrelerinin fizyolojik fonksiyonlarının normal olduğu, 25-33 mm/Hg'nın altında, sabit bir GİB değeri sağlanmalıdır (60).

2.8.2.1. Siklodestrüktif Teknikler

Siliyer epitelin bir bölümünün tahrip edilmesi yoluyla aköz üretimini azaltarak GİB'i düşüren işlemlere siklodestrüktif prosedürler denir (60). Bu yöntem kullanılarak uygulanan birçok noninvaziv teknik vardır (5,60). Bunlar; siklokriyoterapi, siklodiyatermi, transskleral diod lazer veya endoskopik siklofotokoagülasyon olarak sayılabilir (60).

Medikal tedaviye cevap vermeyen glokomatöz gözler ile glokoma predispoze gözlerde profilaktik olarak kullanılabilir (60). Ancak siklokiriyoşürji, çok sık komplikasyonlara yol açtığı için profilaktik olarak kullanılması tavsiye edilmez (3). GİB'in medikal sağaltım ile 30 mm/Hg'nın altına düşürülemediği durumlarda cerrahi girişimlere başvurulur (6).

Günümüzde siklokriyoterapi ve siklofotokoagülasyon (siklofotoablasyon) en yaygın kullanılan siklodestrüksiyon yöntemleridir (3). Hasta genel anesteziye alınır ve gözküresinin inferotemporal bölgesinden transskleral olarak uygulanırlar (18).

Siklokriyoşürji sıvı nitrojen veya nitröz oksid kullanılarak gerçekleştirilir (3). Limbusun yaklaşık 5 mm posteriorundan başlanarak 5-6 noktadan dondurma işlemi uygulanır (5,6,18). Her bir alana ikişer dakikalık uygulama yeterlidir (6,18). Operasyon öncesinde olduğu gibi antiglokömatöz ilaçlara bir süre daha devam edilir ve bu arada GİB sık sık kontrol edilir. Operasyondan iki hafta sonra eğer basınç kontrol altına alındıysa, ilaçların dozları azaltılarak bırakılabilir (3,18). Cerrahi işlemin ardından göz içi basıncı yükselmeleri, üveitis, keratokonjonktivitis, nörotrofik keratitis, hifema, retina dekolmanı, glokomun nüksetmesi ve fitizis bulbi gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Genel olarak kedilerde köpeklerden daha düşük bir başarı oranı vardır (3).

Lazer siklofotokoagülasyon; siliyer cismin Nd:YAG lazer veya diod lazer kullanılarak ablasyonudur (60). Günümüzde en yaygın uygulanan siklodestrüksiyon tekniğidir. Bu yöntemde; glokomlu bir gözde toplamda 50 j'lük bir enerjiyi aşmayacak şekilde 35 noktadan diod lazer kullanılarak koagülasyon gerçekleştirilir. Temas bölgelerinin 15

tanesi limbusun ventralinde, 20 tanesi ise dorsalinde olacak şekilde uygulama yapılır. Her bir atımda 1.2 saniyelik temas sağlanmalı ve 1.2 W'luk koagülasyon gerçekleştirilmelidir. Uygulama sırasında gönderilen enerji limbusun 3-4 mm derinine kadar yayılır (26). Akut fazdaki glokomlarda daha az etkili oldukları bildirilmiştir (6). Eğer çok fazla enerji uygulanırsa kalıcı körlüğe yol açabilmektedirler (5).

Lazer tedavisinin kriyosirüjiye göre daha kontrol edilebilir olması ve daha az reaksiyona neden olması gibi avantajları vardır (3). Lazer uygulamalarında melanin içeren dokularda koagülasyon yoluyla yıkımlanma sağlandığı için pigment miktarı az olan gözlerde lazer enerjisinin absorpsiyonu daha düşüktür. Kedilerin gözünde köpeklere oranla daha az pigment bulunduğu için lazerle istenen başarı elde edilememektedir (18).

2.8.2.2. Aközün Drenajını Arttırmak Amacıyla Kullanılan Yöntemler

Drenajı arttırmak amacıyla kullanılan işlemler; iridenklezis, korneoskleral trepanasyon, siklodiyaliz, iridenklezis ve siklodiyaliz kombinasyonu, posterior sklerektomi ve ön kamara şantları (gonyoimplantlar)'dır. Gonyoponksiyon, iridosklerektomi, gonyotomi, trabekülektomi ve sinusotomi gibi yöntemlerde drenajı arttırmak amacıyla uygulanırlar ancak köpeklerde kullanımları ile ilgili detaylı bilgi yoktur(60). Geçmişten günümüze kadar olan süreçte aköz atılımını arttırmak amacıyla birçok teknik tek başına veya kombine bir şekilde kullanılmıştır. Bu prosedürlerde aköz üretimi normal seviyelerde seyredeceği için kornea ve lens normal nutrisyonel desteklerini alabilir. Birçok hastada sklerada açılan değişik büyüklükteki deliklerin fibrosis ile kapanması sonucu uzun dönem GİB kontrolleri sekteye uğramıştır. Basınca duyarlı valf bulunan veya valfsiz yapay aköz şantlarda (gonyoimplantlar) gözde aközün drenajını arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Bunlarda da üzerlerinin skar dokusuyla kaplanması gibi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır. Postoperatif skar dokusu gelişimini engellemek ve fibroblastik profilasyonu önlemek amacıyla 5-fluorourasil ve mitomisin-C gibi antifibrotik ajanlardan faydalanılmaktadır (3).

Genelde ön kamara şantlarının operasyonu benzer şekilde yapılmakta olup, tüm şantlar limbusun 10-12 mm posterioruna yerleştirilir. Operasyonda Steven's tenetomi

makasıyla 120-140⁰ li forniks tabanlı bir konjonktival flep hazırlanır (60). Daha sonra mediyal veya lateral rektus kası ile dorsal rektus kası arasında, şantı yerleştirmek için episkleral tabanlı bir alan açılır (5). İmplantın ve valfin fonksiyonunu kontrol etmek amacıyla implantın içinden laktatlı ringer solüsyonu geçirilir (60). Ön kamara şantları rektus kasları arasına, bazı implantlar ise rektus kası altına yerleştirilir. Emilmeyen bir dikiş ipliği ile basit ayrı dikilir. Limbal ponksiyonun ardından 20-22 gauge iğne ile tüpe uygun boyutta eğim verilir ve silikon tüp ön kameraya yerleştirilir. Ön kamera şantlarında operasyon sonrası tüpün anterior kameraya uygun bir şekilde yerleşmiş olması gerekir (5). İmplantın içinden geçen sıvı subkonjonktival boşluğa buradan da sistemik dolaşıma drene olur (18). Son yapılan çalışmalar gonyoşantların kriyoterapi veya diode lazer siklofotoagülasyon ile birlikte uygulandıklarında daha yüksek başarı elde edilebileceğini göstermektedir (5).

Görüş kaybı şekillenmiş ve buftalmik glokomlu gözlerde, korneanın açığa çıkmış durumlarda ve tekrarlayan sentral korneal ülserlerde intraskleral protezler, intravital gentamisin uygulamaları ve enüklasyon önerilmektedir (5).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)'nde yürütülen bu çalışma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel etik Kurulunun 11.01.2012 tarih ve 12/01 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma materyalini, DEKAM'dan temin edilen ortalama 2 ± 0.60 kg ağırlıklarında, 1 yaşlı, klinik ve oftalmolojik muayeneleri sonucu sağlıklı oldukları belirlenen 42 adet, erkek Yeni Zellanda ırkı tavşan oluşturdu. Rutin göz muayenesi sırasında herhangi bir oküler rahatsızlığı bulunmayan, göz içi basınçları normal sınırlarda bulunan (normotansif) ve iki gözü arasında 5 mm/Hg'dan fazla fark olmayan hayvanlar seçildi.

Hayvanların bakım ve beslenmesi DEKAM bünyesinde *ad libitum* olarak gerçekleştirildi. Ayrıca hayvanlar 12 saat gece 12 saat gündüz olacak şekilde standart bir ortamda tutuldu.

Kırk iki tavşan her grupta 14 hayvan olacak şekilde 3 farklı gruba ayrıldı. Grup 1'de travoprost (%0.004), grup 2'de timolol (%0.5) ve grup 3'de travoprost/timolol kombinasyonu topikal olarak uygulandı. Tüm gruplarda sağ gözlere ilaç, sol gözlere ise %0.09 NaCl (kontrol) damlatıldı. Travoprost ve travoprost/timolol gruplarında günde 1 defa saat 08:00'de, timolol grubunda ise günde iki defa 08:00 ve 20:00'de olmak üzere 6 gün boyunca ilaç kullanıldı. GİB ölçümleri ilaç uygulanmadan önce, rebound tonometre kullanılarak 08:00, 10:00, 14:00 ve 20:00'de olmak üzere günde 4 defa tekrarlandı. GİB değerleri tedavi öncesi 3 gün ve ilaç kesildikten sonraki 3 gün boyunca aynı saatlerde ölçüldü. Tedaviye başlamadan 1 hafta önce ve tedavinin 6. günü renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak siliyer arter'den pik sistolik hız (PSH), diyastol sonu hız (DSH), rezistif indeks (RI), pulsatil indeks (PI) ve ortalama hız (V_{ort}) değerleri alındı.

Çalışmanın deneysel aşaması birbirini izleyen 3 (tedavi öncesi), 6 (tedavi sırası), ve 3 (tedavi sonrası) günden oluşan 3 ayrı dönemde gerçekleştirildi. İlk dönem tedavi öncesi standart göz içi basıncını belirlemek amacıyla yapıldı. İkinci dönem süresince tedavi uygulandı ve ilaçların GİB üzerine etkisi gözlemlendi. Üçüncü dönemde ise ilaç kesildikten sonra GİB'lerin tedavi öncesi döneme geliş süreleri izlendi.

Göz içi basıncı ölçümü ve ultrasonografik muayene aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.

3.1. REBOUND TONOMETRE (TONOVET)

Çalışmada veteriner oftalmolojide tanı amacı ile üretilmiş en yeni tonometre modeli olan Tonovet (RBT, Icare VET, Helsinki, Finland) marka rebound tonometre kullanıldı. Bu tonometrenin en büyük avantajlarından biri ölçüm sırasında topikal anesteziye ihtiyaç duyulmamasıdır. Cihaz üretici firmanın kullanma talimatına göre kalibre edildi. Çalışma sırasında oluşabilecek çapraz enfeksiyon riskine karşı her uygulamadan sonra prob değiştirildi. Ölçüm öncesi tavşanlara anestezi uygulanmadı. Yardımcı tarafından ölçüme uygun şekilde, gözlerine basınç uygulanmadan tutulan tavşanların ilk olarak sağ, daha sonra ise sol gözleri GİB'leri ölçüldü. Tarife uygun şekilde dik olarak tutulan tonometre ile bütün hayvanların her iki gözünden en az beş ölçüm alındı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. GİB ölçümü

3.2. KULLANILAN ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇLAR

Çalışmada antiglokomatöz ilaçlardan %0.5 timolol maleat (Timosol, Bilim®), %0.004 travoprost, (Travatan, Alcon®) ve %0.004 travoprost/%0.5 timolol maleat kombinasyonu (Duotrav, Alcon®) kullanıldı (Şekil 3.2).

Travatan® (%0.004 Travoprost); renksiz berrak çözelti içeren bir göz damlası olup 1 ml’inde 40 µg travoprost içerir. 2.5 ml’lik polipropilen şişelerde bulunan ilaç yardımcı madde olarak; polikuaterniyum-1, polioksietilen hidrojene hint yağı 40, borik asit, mannitol, sodyum klorür, propilen glikol, sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit ve saf su içerir.

Timosol® (%0.5 timolol maleat) göz damlası: 1 ml’inde 5 mg timolol’e denk 6.84 mg timolol maleat içerir. Yardımcı madde olarak; benzalkonyum klorür, monobazik sodyum fosfat, dibazik sodyum fosfat ve enjeksiyonluk su içerir.

Duotrav® göz damlası: 1 ml’inde 40 µg travoprost ve 5 mg timolol (6.8 mg timolol maleat’a eşdeğer) içerir. Yardımcı madde olarak; polikuaterniyum-1, polioksietilen hidrojene hint yağı 40, borik asit, mannitol, sodyum klorür, propilen glikol, sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit ve saf su içerir.

Tedavi dönemini kapsayan 6 günlük süreçte travoprost ve travoprost/timolol kombinasyonu sabah 8:00’de günde 1 kere uygulandı. Timolol ise ilacın farmakolojik ve farmakodinamik özellikleri göz önünde bulundurularak 08:00 ve 20:00’de olacak şekilde günde 2 kere kullanıldı. Hayvanın başı yere paralel olacak şekilde tutulduktan sonra, üstte kalan gözün konjonktival kesesi içerisine 1 damla olacak şekilde ilaçlar damlatıldı. İlaç damlatıldıktan sonra yaklaşık 1 dakika hayvan bu pozisyonda bekletildi. Her zaman ilk olarak sağ göze ilaç, ardından sol göze ise %0.09 NaCl uygulandı.



Şekil 3.2. Kullanılan antiglokomatöz ilaçların ticari preparatları; travoprost/timolol (Duotrav®), travoprost (Travatan®), ve timolol (Timosol®)

3.3. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ CİHAZI VE EKİPMANLARI

Çalışmada Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında bulunan SonoSite 180 model ultrasonografi cihazı ve bu cihaza ait multifrekans özelliği bulunan 4-7 MHz'lik mikrokonveks prob kullanıldı. Ultrasonografik muayene sırasında kornea ile prob arasına Aquasonic® 100 marka transmisyon ultrason jeli sürüldü. Elde edilen ultrasonografik görüntülerin çıktıları Sony marka UP-895 CE siyah beyaz ve UP-20 renkli video printer yazıcı ile alındı (Şekil 3.3-Şekil 3.4).



Şekil 3.3. SonoSite 180 model renkli Doppler US cihazı



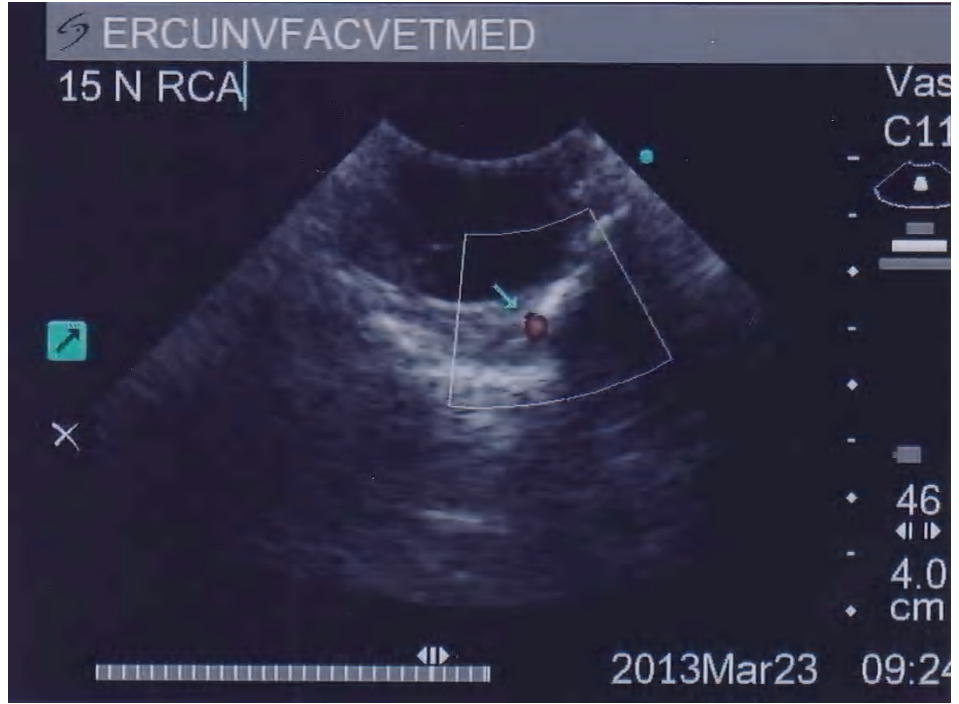
Şekil 3.4. Sony marka UP-895 CE yazıcı ve UP-20 renkli video printer yazıcı

3.4. ULTRASONOGRAFİK MUAYENE

Tavşanlar tespit kafesi içine yerleştirildikten sonra sakinleşmesi için yaklaşık 5 dakika bekletildi. Bir yardımcı tarafından tavşanın başı tutularak göz kapakları açıldı. Daha sonra prob üzerine jel sürülerek direkt kornea üzerinden ilk olarak gri skala inceleme yapıldı (Şekil 3.5). Uygulama sırasında artefakt oluşturmamak için göze baskı yapılmamasına özen gösterildi. B-mod görüntülemenin ardından renkli Doppler US ile siliyer arter belirlendi (Şekil 3.6). Örnekleme açısı 50-60° ayarlandı. Koroideanın posteriorunda, optik sinirin hem temporal (lateral) hemde nasal (medial) tarafındaki retrobulbar alandan siliyer arterin ölçümü gerçekleştirildi (Şekil 3.7-Şekil 3.8). Her bir damardan en az iki ölçüm alındı. Siliyer arterden PSH, DSH, RI ve PI değerleri kaydedildi. Ortalama hız ise $(PSH+DSH)/2$ formülü ile hesaplandı. Ayrıca cihaz tarafından ölçülen RI değeri $(PSH-DSH)/DSH$ formülü ile PI değeri ise $(PSH-DSH)/V_{ort}$ formülü ile kontrol amacıyla her bir damar için tekrar hesaplandı.



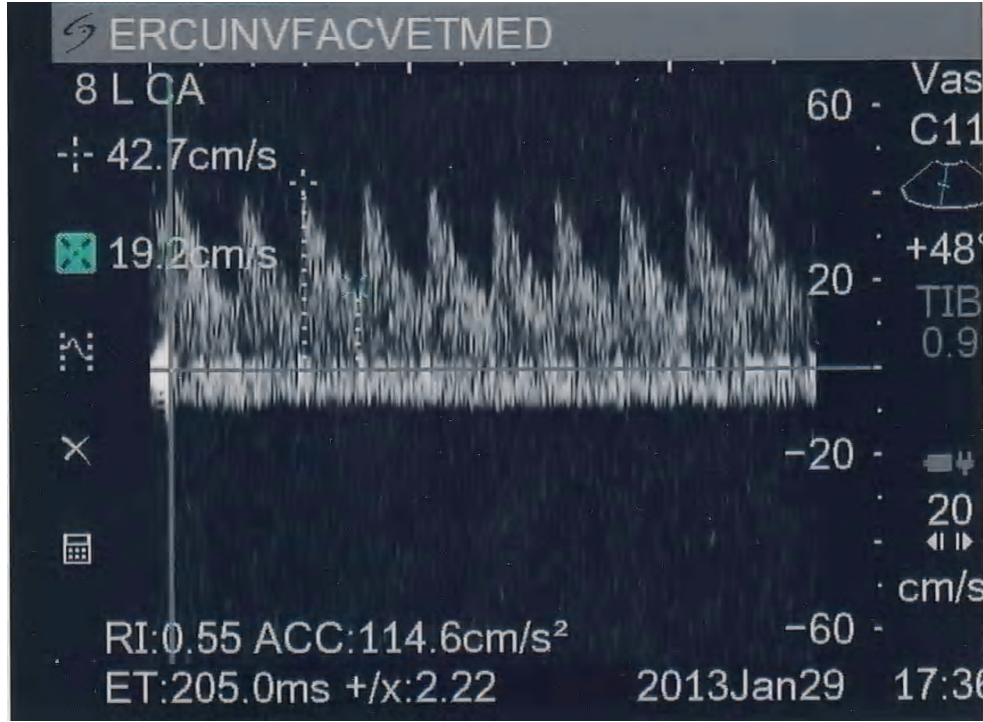
Şekil 3.5. Bulbus okuli'nin 2-D ultrasonografik görüntüsü



Şekil 3.6. Siliyer arter renkli Doppler US görüntüsü



Şekil 3.7. Doppler ultrasonografi muayenesi



Şekil 3.8. PW Doppler ultrasonografide siliyer arter kan akımının izlenmesi

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

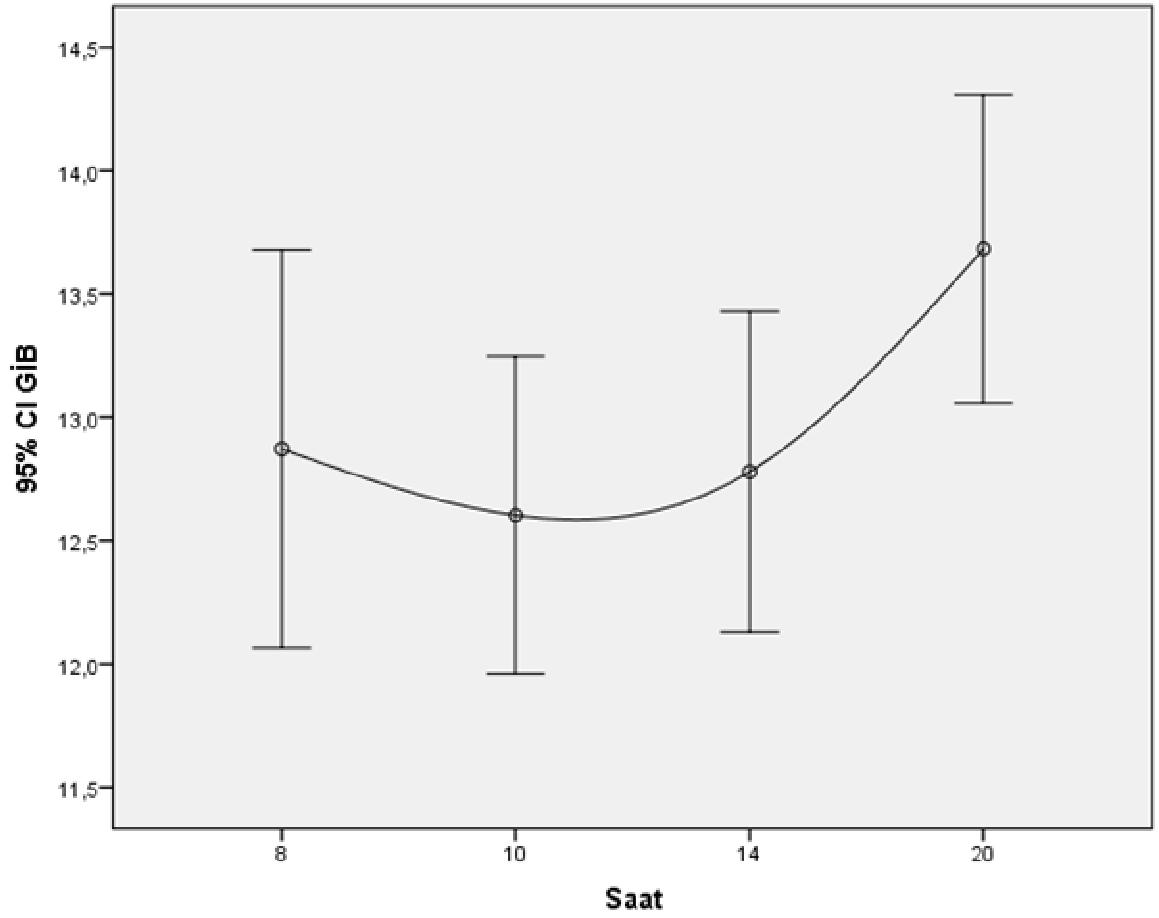
İlaç grupları arasında göz içi basınçlarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), her ilaç grubunda tedavi öncesi ile sonrası ve sağ ile sol göz karşılaştırılmalarında eşleşmiş gruplarda (paired) T testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows 14.01 (Lisans No: 9869264) paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada; GİB'leri normal sınırlarda olan (normotansif) tavşanlarda kullanılan travoprost, timolol ve travoprost/timolol kombinasyonundan oluşan antiglokomatöz ilaçların orbital kan akımı ve göz içi basıncı üzerine etkileri araştırıldı. Çalışma 42 tavşanın 84 gözü üzerinde yapıldı. Hayvanların sağ gözleri (42 göz) ilaç grubu, sol gözleri (42 göz) ise kontrol grubu olarak belirlendi.

Tavşanların tedavi öncesi (TÖ) 3 günü kapsayan dönemdeki günlük GİB ortalamaları sağ gözde 12.99 ± 2.67 , sol gözde ise 12.69 ± 3.16 olarak tespit edildi.

Tedavi öncesi dönemde her iki gözün GİB'leri 08:00, 10:00, 14:00 ve 20:00'de olmak üzere günde 4 defa ölçüldü. Bu ölçümler neticesinde GİB'de gün içerisinde minör farklılıklar şekillendiği görüldü. Tedavi öncesinde ilk 3 gün alınan GİB'ler saatlere göre değerlendirildiğinde; en düşük GİB'in saat 10:00'da, en yüksek GİB'in ise saat 20:00'de olduğu gözlemlendi. TÖ dönemde saatlere göre GİB'in değişim grafiği şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Tedavi öncesinde saatlere göre GİB değerlerinin error bar grafiği

Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi öncesi (başlangıç) dönemde sağ gözlerde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi öncesi (TÖ) dönemde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz)

	Saat	Grup	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P Değeri (ANOVA)
1. gün	8:00	Travoprost	12.57 $\pm$ 0.856	0.886
		Timolol	13.07 $\pm$ 0.829	
		Travoprost/Timolol	13.14 $\pm$ 0.988	
	10:00	Travoprost	12.86 $\pm$ 0.882	0.629
		Timolol	13.29 $\pm$ 0.752	
		Travoprost /Timolol	12.21 $\pm$ 0.720	
	14:00	Travoprost	12.36 $\pm$ 0.782	0.921
		Timolol	12.64 $\pm$ 0.692	
		Travoprost /Timolol	12.79 $\pm$ 0.806	
	20:00	Travoprost	14.14 $\pm$ 0.783	0.947
		Timolol	13.79 $\pm$ 1.125	
		Travoprost /Timolol	14.14 $\pm$ 0.686	
2. gün	8:00	Travoprost	13.14 $\pm$ 0.994	0.950
		Timolol	12.71 $\pm$ 1.045	
		Travoprost /Timolol	12.93 $\pm$ 0.781	
	10:00	Travoprost	11.86 $\pm$ 0.755	0.123
		Timolol	11.64 $\pm$ 0.414	
		Travoprost /Timolol	13.14 $\pm$ 0.390	
	14:00	Travoprost	12.71 $\pm$ 0.808	0.431
		Timolol	12.64 $\pm$ 0.589	
		Travoprost /Timolol	13.79 $\pm$ 0.656	
	20:00	Travoprost	13.00 $\pm$ 0.655	0.394
		Timolol	13.29 $\pm$ 0.474	
		Travoprost /Timolol	14.14 $\pm$ 0.678	
3. gün	8:00	Travoprost	12.21 $\pm$ 0.656	0.568
		Timolol	12.79 $\pm$ 0.673	
		Travoprost /Timolol	13.14 $\pm$ 0.512	
	10:00	Travoprost	12.00 $\pm$ 0.763	0.271
		Timolol	13.29 $\pm$ 0.518	
		Travoprost /Timolol	13.21 $\pm$ 0.556	
	14:00	Travoprost	12.21 $\pm$ 0.604	0.417
		Timolol	13.29 $\pm$ 0.549	
		Travoprost /Timolol	12.79 $\pm$ 0.547	
	20:00	Travoprost	13.36 $\pm$ 0.520	0.851
		Timolol	13.64 $\pm$ 0.608	
		Travoprost /Timolol	13.79 $\pm$ 0.494	

$\bar{X}$ = ortalama, $S_{\bar{x}}$ = standart hata

Tedavi öncesi dönemde en düşük GİB değeri timolol grubunda 2. gün saat 10:00'da 11.64 $\pm$ 0.856 olarak ölçüldü. En yüksek GİB değeri 1. gün saat 20:00'de travoprost grubunda 14.14 $\pm$ 0.783 olarak, 1. ve 2. gün saat 20:00'de ise travoprost/timolol kombinasyonunda sırasıyla 14.14 $\pm$ 0.686, 14.14 $\pm$ 0.678 olarak saptandı. Tedavi öncesi günlerde ölçümlerin yapıldığı saat dilimlerinde, deney grupları arasında sağ gözlerin GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.1).

Tedavi sırasını kapsayan ikinci dönemde ise sağ gözlere ilaç, sol gözlere ise %0.09 NaCl kullanıldı. Bu periyotta 6 gün süresince GİB'ler 08:00, 10:00, 14:00 ve 20:00'de olmak üzere günde 4 defa ölçüldü. Tedavi süresince ölçülen GİB ortalamaları tedavi öncesi dönem GİB ortalama değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi döneminde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri birbirleriyle karşılaştırıldı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi döneminde (TD) farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz)

TD Gün	Saat	Grup	$\bar{X} \pm S_x$	P Değeri (ANOVA)
1. gün	8:00	Travoprost	12.57 $\pm$ 0.669	0.202
		Timolol	12.21 $\pm$ 0.526	
		Travoprost/Timolol	13.79 $\pm$ 0.705	
	10:00	Travoprost	10.50 $\pm$ 0.761	0.124
		Timolol	10.71 $\pm$ 0.539	
		Travoprost /Timolol	12.29 $\pm$ 0.650	
	14:00	Travoprost	11.71 $\pm$ 0.450	0.383
		Timolol	12.79 $\pm$ 0.585	
		Travoprost /Timolol	12.21 $\pm$ 0.576	
	20:00	Travoprost	11.86 $\pm$ 0.563	0.087
		Timolol	13.43 $\pm$ 0.441	
		Travoprost /Timolol	13.14 $\pm$ 0.543	
2. gün	8:00	Travoprost	12.36 $\pm$ 0.617	0.493
		Timolol	13.07 $\pm$ 0.675	
		Travoprost /Timolol	13.36 $\pm$ 0.520	
	10:00	Travoprost	12.86 $\pm$ 0.740	0.566
		Timolol	12.14 $\pm$ 0.455	
		Travoprost /Timolol	12.00 $\pm$ 0.584	
	14:00	Travoprost	12.21 $\pm$ 0.705	0.387
		Timolol	11.86 $\pm$ 0.523	
		Travoprost /Timolol	13.00 $\pm$ 0.535	
	20:00	Travoprost	13.86 $\pm$ 0.718	0.608
		Timolol	13.64 $\pm$ 0.775	
		Travoprost /Timolol	12.93 $\pm$ 0.539	
3. gün	8:00	Travoprost	12.86 $\pm$ 0.851	0.479
		Timolol	12.57 $\pm$ 0.669	
		Travoprost /Timolol	13.79 $\pm$ 0.664	
	10:00	Travoprost	11.50 $\pm$ 0.572	0.206
		Timolol	11.64 $\pm$ 0.427	
		Travoprost /Timolol	12.86 $\pm$ 0.710	
	14:00	Travoprost	11.79 $\pm$ 0.728	0.425
		Timolol	12.64 $\pm$ 0.626	
		Travoprost /Timolol	12.93 $\pm$ 0.539	
	20:00	Travoprost	13.64 $\pm$ 0.753	0.416
		Timolol	13.93 $\pm$ 0.650	
		Travoprost /Timolol	12.71 $\pm$ 0.597	

$\bar{X}$ = ortalama, S_x = standart hata

Tablo 4.2. (devamı)

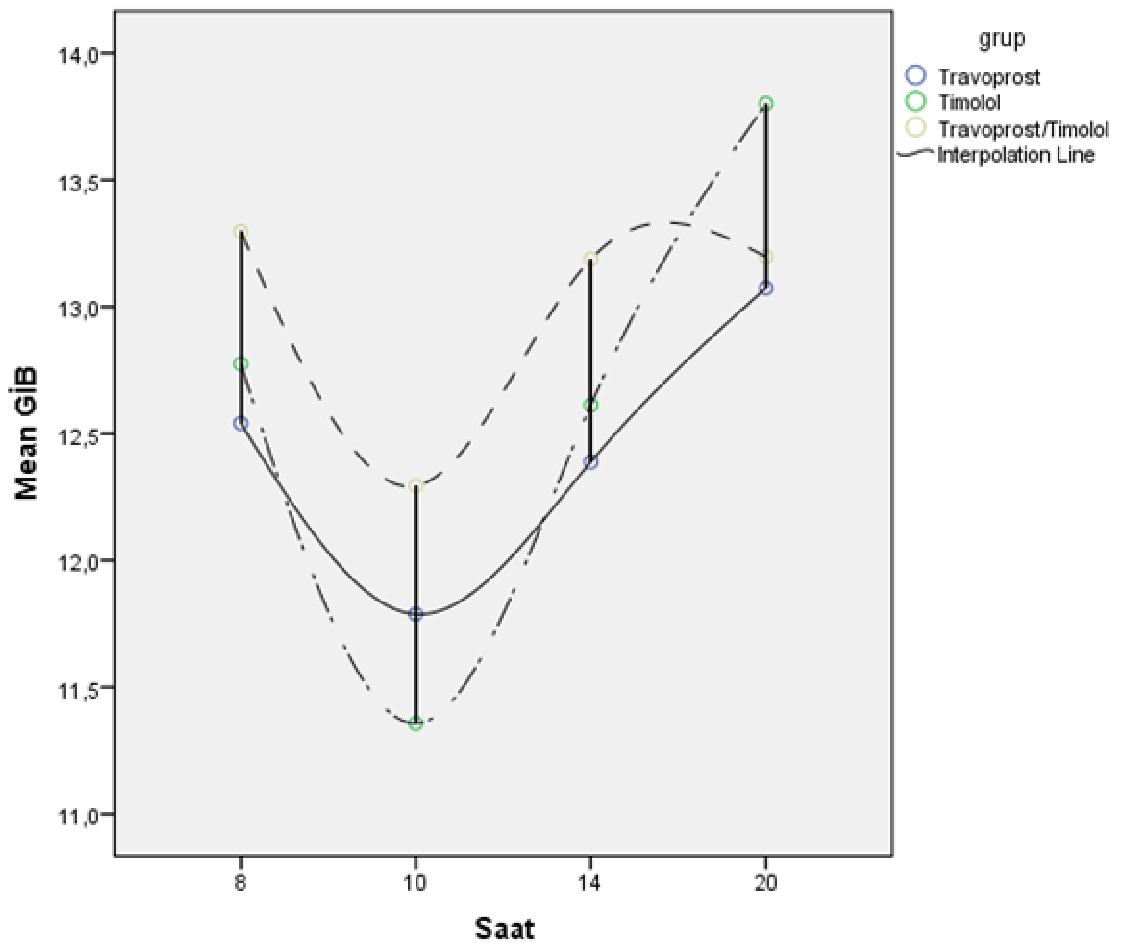
TD Gün	Saat	Grup	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P Değeri (ANOVA)
4. gün	8:00	Travoprost	11.71 $\pm$ 0.559	0.507
		Timolol	12.57 $\pm$ 0.701	
		Travoprost/Timolol	12.57 $\pm$ 0.510	
	10:00	Travoprost	11.64 $\pm$ 0.746	0.203
		Timolol	10.71 $\pm$ 0.588	
		Travoprost /Timolol	12.36 $\pm$ 0.570	
	14:00	Travoprost	12.93 $\pm$ 0.737	0.460
		Timolol	12.86 $\pm$ 0.455	
		Travoprost /Timolol	13.86 $\pm$ 0.653	
	20:00	Travoprost	13.79 $\pm$ 0.494	0.720
		Timolol	14.07 $\pm$ 0.549	
		Travoprost /Timolol	13.50 $\pm$ 0.442	
5. gün	8:00	Travoprost	12.71 $\pm$ 0.744	0.762
		Timolol	13.21 $\pm$ 0.408	
		Travoprost /Timolol	12.71 $\pm$ 0.438	
	10:00	Travoprost	12.57 $\pm$ 0.609	0.241
		Timolol	11.36 $\pm$ 0.440	
		Travoprost /Timolol	12.07 $\pm$ 0.438	
	14:00	Travoprost	12.21 $\pm$ 0.422	0.102
		Timolol	12.71 $\pm$ 0.474	
		Travoprost /Timolol	13.50 $\pm$ 0.344	
	20:00	Travoprost	12.71 $\pm$ 0.730	0.261
		Timolol	14.07 $\pm$ 0.539	
		Travoprost /Timolol	13.36 $\pm$ 0.414	
6. gün	8:00	Travoprost	12.79 $\pm$ 0.735	0.622
		Timolol	12.93 $\pm$ 0.529	
		Travoprost /Timolol	13.57 $\pm$ 0.521	
	10:00	Travoprost	11.86 $\pm$ 0.733	0.459
		Timolol	11.43 $\pm$ 0.309	
		Travoprost /Timolol	12.36 $\pm$ 0.427	
	14:00	Travoprost	13.57 $\pm$ 0.677	0.759
		Timolol	13.14 $\pm$ 0.610	
		Travoprost /Timolol	13.71 $\pm$ 0.354	
	20:00	Travoprost	12.57 $\pm$ 1.026	0.552
		Timolol	13.79 $\pm$ 0.689	
		Travoprost /Timolol	13.36 $\pm$ 0.599	

$\bar{X}$ = ortalama, $S_{\bar{x}}$ = standart hata

Tedavi döneminde meydana gelen GİB değişimi dikkate alındığında: travoprost grubunda en düşük GİB değerinin 1. gün saat 10:00'da (başlangıç GİB değerine göre %14 azalma), timolol grubunda ise 1. ve 4. gün saat 10:00'da (başlangıç GİB değerine

göre % 15.3 azalma) gerçekleştiği görüldü. Travoprost/timolol grubunda ise en düşük GİB değerinin tedavinin 3. günü saat 20:00'de % 9.7 azalma olarak şekillendiği belirlendi. Tedavi süresince GİB'lerin ölçüldüğü 24 farklı zaman diliminde, ilaç kullanılan deney grupları arasında GİB'lerde meydana gelen azalmaların istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi (Tablo 4.2).

Tedavi döneminde saatlere göre GİB'in değişim grafiği şekil 4.2'de gösterildi.



Şekil 4.2. Tedavi döneminde saatlere göre GİB değerlerinin error bar grafiği

Tedavi süresince deney gruplarının GİB'lerinde meydana gelen değişim değerlendirildiğinde, timolol grubunda GİB'in hızlı bir düşüş gösterdiği ancak saat 10:00'dan sonra tekrar yükselmeye başladığı ve 12 saat sonra başlangıç değerlerinde

üzerine çıktığı görüldü. Travoprost grubunda ise timolol grubuna kıyasla GİB düşüşünün daha yavaş ve düşük miktarda olduğu ancak düşüşün daha uzun süre devam ettiği tespit edildi. Travoprost/timolol grubunun GİB'e olan etkisinin saat 10:00'da timolol grubuna göre daha az, travoprost grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. Kombine grupta ise saat 14:00 ve 20:00'de GİB düşüşünün devam ettiği gözlemlendi. İlaçların saat 20:00'de GİB'de meydana getirdiği düşüş değerlendirildiğinde, timolol grubunda GİB'in saat 08:00'e göre daha fazla yükseldiği görülürken, travoprost ve travoprost/timolol grubunda ise ilaçların etkilerinin hala devam ettiği gözlemlendi. Bu iki grup arasında ise en fazla azalmayı travoprost/timolol kombinasyonunun gerçekleştirdiği saptandı. Ancak 24 saatlik zaman dilimi incelendiğinde travoprost grubunda düşüş devam ederken, travoprost/timolol grubunda GİB değerlerinin eski haline geldiği belirlendi.

Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi sonrası (TS) farklı saatlerde ölçülen GİB değerlerinin birbirleriyle karşılaştırması yapılmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi sonrası (TS) farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz)

TS Gün	Saat	Grup	N	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	P Değeri (ANOVA)
1. gün	8:00	Travoprost	14	12.36 $\pm$ 0.530	0.718
		Timolol	14	12.64 $\pm$ 0.530	
		Travoprost/Timolol	14	12.93 $\pm$ 0.412	
	10:00	Travoprost	14	11.86 $\pm$ 0.710	0.053
		Timolol	14	11.86 $\pm$ 0.619	
		Travoprost /Timolol	14	13.79 $\pm$ 0.536	
	14:00	Travoprost	14	12.64 $\pm$ 0.708	0.657
		Timolol	14	12.50 $\pm$ 0.618	
		Travoprost /Timolol	14	13.29 $\pm$ 0.597	
	20:00	Travoprost	14	12.93 $\pm$ 0.497	0.092
		Timolol	14	13.29 $\pm$ 0.412	
		Travoprost /Timolol	14	14.29 $\pm$ 0.412	
2. gün	8:00	Travoprost	14	11.79 $\pm$ 0.604	0.173
		Timolol	14	13.00 $\pm$ 0.584	
		Travoprost /Timolol	14	13.36 $\pm$ 0.634	
	10:00	Travoprost	14	12.57 $\pm$ 0.824	0.692
		Timolol	14	12.64 $\pm$ 0.520	
		Travoprost /Timolol	14	13.29 $\pm$ 0.549	
	14:00	Travoprost	14	12.86 $\pm$ 0.592	0.113
		Timolol	14	12.50 $\pm$ 0.478	
		Travoprost /Timolol	14	14.00 $\pm$ 0.469	
	20:00	Travoprost	14	13.43 $\pm$ 0.590	0.931
		Timolol	14	13.50 $\pm$ 0.466	
		Travoprost /Timolol	14	13.71 $\pm$ 0.597	
3. gün	8:00	Travoprost	14	12.07 $\pm$ 0.650	0.252
		Timolol	14	12.29 $\pm$ 0.507	
		Travoprost /Timolol	14	13.29 $\pm$ 0.450	
	10:00	Travoprost	14	11.86 $\pm$ 0.702	0.688
		Timolol	14	12.43 $\pm$ 0.581	
		Travoprost /Timolol	14	12.57 $\pm$ 0.552	
	14:00	Travoprost	14	13.36 $\pm$ 0.464	0.380
		Timolol	14	13.57 $\pm$ 0.402	
		Travoprost /Timolol	14	12.71 $\pm$ 0.474	
	20:00	Travoprost	14	13.64 $\pm$ 0.580	0.704
		Timolol	14	13.43 $\pm$ 0.465	
		Travoprost /Timolol	14	14.00 $\pm$ 0.392	

$\bar{X}$ = ortalama, $S_{\bar{x}}$ = standart hata

Tedavi sonrasını kapsayan 3 günlük dönemde GİB'lerin değişimi değerlendirildiğinde: travoprost ve timolol gruplarında GİB'lerin 2. gün saat 14:00'te, travoprost/timolol grubunda ise 1. gün saat 10:00'da TÖ dönemdeki değerlerine ulaştığı tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4.3).

Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarında siliyer arterin renkli Doppler ultrasonografi ile ölçülen pik sistolik hız (PSH), diyastol sonu hız (DSH), rezistif indeks (RI), pulsatilete indeksi (PI), ve ortalama hız (V_{ort}) değerlerinin tedavi öncesi-tedavi sonrası karşılaştırılması yapılmıştır (Tablo 4.4). Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası dönemde elde edilen PSV, EDV, RI, PI ve V_{ort} değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarında siliyer arter akım değerlerinin tedavi öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası (TS) karşılaştırılması, gruplar arası karşılaştırılması ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz)

	Grup	N	Tedavi Öncesi $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	Tedavi Sonrası $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	Fark	P değeri ^Δ
PSH	Travoprost	14	49.55 ± 3.12	56.49 ± 1.74	-6.94	0.011*
	Timolol	14	51.74 ± 1.92	55.27 ± 2.26	-3.53	0.212 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	47.94 ± 1.85	54.85 ± 2.07	-6.91	0.005**
P değeri (Anova)			0.53 ^{ÖD}	0.84 ^{ÖD}		
DSH	Travoprost	14	22.49 ± 1.70	22.88 ± 1.22	-0.39	0.814 ^{ÖD}
	Timolol	14	22.21 ± 1.57	23.45 ± 2.21	-1.24	0.629 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	22.13 ± 1.11	23.05 ± 1.56	-0.92	0.654 ^{ÖD}
P değeri (Anova)			0.98 ^{ÖD}	0.97 ^{ÖD}		
RI	Travoprost	14	0.55 ± 0.02	0.60 ± 0.02	-0.05	0.028*
	Timolol	14	0.57 ± 0.03	0.58 ± 0.03	-0.01	0.720 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	0.54 ± 0.02	0.58 ± 0.02	-0.04	0.123 ^{ÖD}
P değeri (Anova)			0.52 ^{ÖD}	0.87 ^{ÖD}		
PI	Travoprost	14	0.76 ± 0.03	0.86 ± 0.04	-0.10	0.028*
	Timolol	14	0.81 ± 0.05	0.83 ± 0.06	-0.03	0.706 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	0.75 ± 0.03	0.83 ± 0.04	-0.09	0.121 ^{ÖD}
P değeri (Anova)			0.53 ^{ÖD}	0.91 ^{ÖD}		
V_{ort}	Travoprost	14	36.04 ± 2.35	39.71 ± 1.32	-3.67	0.068 ^{ÖD}
	Timolol	14	37.00 ± 1.51	39.38 ± 2.03	-2.38	0.311 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	35.06 ± 1.37	38.97 ± 1.58	-3.91	0.005*
P değeri (Anova)			0.75 ^{ÖD}	0.95 ^{ÖD}		

ÖD= $p>0.05$, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, $\bar{X}$ = ortalama, $S_{\bar{x}}$ = standart hata, Δ =Eşleşmiş gruplarda T test, PSH: Pik sistolik hız, DSH: Diyastol sonu hız, RI: Rezistif indeks, PI: pulsatilete indeksi, V_{ort} : Ortalama hız

Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası siliyer arter pik sistolik hızları incelendiğinde, tedavi sonrası tüm grupların PSH değerlerinin arttığı gözlemlendi. Bu artışın travoprost ($p=0.011$) ve travoprost/timolol ($p=0.005$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken, timolol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası PSH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası siliyer arter diyastol sonu hızları değerlendirildiğinde, tedavi sonrası tüm grupların DSH değerlerinin arttığı tespit edildi. Fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde yapılan gruplararası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.4-4.5).

Tüm gruplarda ortalama rezistif indeksleri değerlendirildiğinde; travoprost grubu için; tedavi öncesinde 0.55 ± 0.02 , tedavi sonrasında 0.60 ± 0.02 , kontrol grubunda 0.52 ± 0.02 olarak bulundu. Timolol grubunda; tedavi öncesinde 0.57 ± 0.03 , tedavi sonrasında 0.58 ± 0.003 , kontrol grubunda 0.55 ± 0.01 olarak saptandı. Travoprost/timolol kombinasyonunda ise tedavi öncesinde 0.54 ± 0.02 , tedavi sonrasında 0.58 ± 0.02 ve kontrol grubunda 0.55 ± 0.02 olarak ölçüldü. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası RI değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında RI değerlerinin arttığı görüldü ancak bu artış sadece travoprost grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.028$). Tüm grupların tedavi sonrası RI değerleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında sadece travoprost grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.001$). Diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde RI değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4-4.5).

Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarında siliyer arterin tedavi sonrası renkli Doppler ultrasonografi ile ölçülen PSH, DSH, RI, PI ve V_{ort} değerlerinin sağ göz-sol göz (kontrol) karşılaştırılması yapılmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarında siliyer arter akım değerlerinin tedavi sonrası (TS) sağ göz ve tedavi sonrası (TS) sol göz (kontrol) karşılaştırılması ve istatistiksel önem kontrolleri

			TS Sağ Göz	TS Sol Göz		
	Grup	N	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	Fark	P değeri ^Δ
PSH	Travoprost	14	56.49 $\pm$ 1.74	57.31 $\pm$ 2.54	-0.83	0.726 ^{ÖD}
	Timolol	14	55.27 $\pm$ 2.26	53.26 $\pm$ 2.17	2.01	0.406 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	54.85 $\pm$ 2.07	56.58 $\pm$ 2.59	-1.73	0.527 ^{ÖD}
DSH	Travoprost	14	22.88 $\pm$ 1.22	27.54 $\pm$ 1.95	-4.66	0.023*
	Timolol	14	23.45 $\pm$ 2.21	24.21 $\pm$ 1.39	-0.76	0.730 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	23.05 $\pm$ 1.56	25.76 $\pm$ 2.01	-2.71	0.204 ^{ÖD}
RI	Travoprost	14	0.60 $\pm$ 0.02	0.52 $\pm$ 0.02	0.08	0.001**
	Timolol	14	0.58 $\pm$ 0.03	0.55 $\pm$ 0.01	0.03	0.240 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	0.58 $\pm$ 0.02	0.55 $\pm$ 0.02	0.03	0.257 ^{ÖD}
PI	Travoprost	14	0.86 $\pm$ 0.04	0.72 $\pm$ 0.03	0.14	0.002**
	Timolol	14	0.83 $\pm$ 0.06	0.76 $\pm$ 0.03	0.07	0.201 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	0.83 $\pm$ 0.04	0.76 $\pm$ 0.04	0.07	0.180 ^{ÖD}
V _{ort}	Travoprost	14	39.71 $\pm$ 1.32	42.47 $\pm$ 2.17	-2.76	0.187 ^{ÖD}
	Timolol	14	39.38 $\pm$ 2.03	38.75 $\pm$ 1.72	0.63	0.765 ^{ÖD}
	Travoprost/Timolol	14	38.97 $\pm$ 1.58	41.19 $\pm$ 2.20	-2.22	0.320 ^{ÖD}

ÖD=p>0.05, *p<0.05, **p<0.01, $\bar{X}$ = ortalama, $S_{\bar{x}}$ = standart hata, Δ=eşleşmiş gruplarda T test,

PSH: Pik sistolik hız, DSH: Diyasyolik sonu hız, Rİ: Rezistif indeksi, PI: pulsatilite indeksi, V_{ort}: Ortalama hız

Tüm grupların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grupları siliyer arter pulsatilite indeksleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında sadece travoprost grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Bu artışın tedavi öncesi-tedavi sonrası karşılaştırılmasındaki P değeri 0.028 bulunurken, kontrol grubu ile karşılaştırılmasından elde edilen P değeri 0.002 olarak bulundu. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde PI değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 4.4-4.5).

Tüm grupların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grupları siliyer arter ortalama hızları (V_{ort}) kendi içlerinde karşılaştırıldığında sadece travoprost/timolol

kombinasyonunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.005$). Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde V_{ort} değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arasında fark görülmedi (Tablo 4.4-4.5).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Glokomlu hastalarda ilk olarak hastanın genel durumu ve gözün sistematik bir muayenesi yapılmalı ve uygun bir ilaçla tedaviye başlanmalıdır. Glokom tedavisinde kullanılan çok fazla antiglokomatöz ilaç bulunmaktadır. GİB ve optik sinir değişimleri çok fazla artmamış hastalarda tek bir hipotansif ajanla tedaviye başlanması tavsiye edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar hastaların %50'sinde çeşitli sebeplerle çoklu tedaviye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Çoklu tedavide ilaçlar ayrı preparatlar halinde uygulanabileceği gibi (konkominant kullanım), birden fazla ilacın bir arada bulunduğu kombinasyonlardan da faydalanılabilmektedir (51-53,61,62).

Kombinasyon preparatların kullanılmasının bazı avantajları ön plana çıkmaktadır. Bunlar; hasta uyumunun daha kolay olması, kullanım rahatlığı, daha ekonomik olması, daha az koruyucu maddeye maruz kalınması olarak açıklanmaktadır (52,61,63). Khan ve Haider (64), yaptıkları bir çalışmada oküler yüzey hastalığı bulunan glokomlu bireylerde benzalkonyum klorid (BAK) içeren Xaltan (latanoprost) ve BAK içermeyen Travatan kullanmış, BAK içermeyen Travatanın oküler yüzey hastalığında daha iyi bir iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Paimela ve ark. (65), ise diğer bir koruyucu madde olan polikuaterniyum-1'inde sititoksik etkilerinin bulunduğunu ve kültürde tutulan HCE-2 hücrelerinde yapısal reaksiyonlara yol açtığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalar koruyucu maddelerin zararlı etkilerini göstermektedir.

Son zamanlarda kombine ilaçların popülerliği giderek artmaktadır. İlk kombine ilaç 1992 yılında piyasaya sürülmüş olan timolol/pilokarpin kombinasyonudur. Bunu sırasıyla timolol/dorzolamid (1998), latanoprost/timolol (2001), timolol/brimonidin (2005), bimatoprost/timolol (2006) ve son olarak travoprost/timolol (2006) kombinasyonu izlemiştir (52,61).

Kombinasyon preparatların yaygınlaşmasıyla birlikte ilaçların konkominant kullanılmaları ile kombinasyonlarının karşılaştırılması dikkat çeken bir araştırma konusu olmuştur. Sunulan bu çalışmada prostaglandin analogu olan travoprost, beta blokör ajan olan timolol ve bu iki ilacın bileşiminden oluşan travoprost/timolol kombinasyonu karşılaştırıldı.

Wang ve ark. (33), normotansif tavşanlarda günlük ortalama GİB değerini sağ gözde 10.25 ± 2.3 ve sol gözde 9.07 ± 2.47 olarak saptamışlardır. Sunulan bu çalışmada ise günlük GİB ortalamaları sağ gözde 12.99 ± 2.67 , sol gözde ise 12.69 ± 3.16 olarak bulundu. İki çalışmada da sağ gözün GİB değerinin sol gözden daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak ölçülen GİB değerleri farklılık göstermektedir. Wang ve ark. (33), yaptıkları çalışmada 24 saat boyunca (sirkadiyen GİB) her saatte bir ölçüm yapmışlar, sunulan bu çalışmada ise gün içerisindeki GİB ortalamalarını oluşturan (diurnal GİB) 08:00, 10:00, 14:00 ve 20:00 olmak üzere sadece 4 ölçüm yapıldı. Normal sınırlarda sirkadiyen GİB 3-6 mm/Hg arasında değişmektedir. Bu farkın sebebi çalışmamızda GİB'lerin ölçüm sıklığının daha az olması nenediyle sadece diurnal GİB değerlerinin saptanmasından kaynakladığı düşünülmektedir. Ayrıca bilindiği üzere GİB hayvanların tutulması sırasındaki manipülasyonlardan çok fazla etkilenmektedir. Bu basınç farkının GİB ölçümü sırasında hayvanların tutuluş şekline bağlı olarak da farklı bulunmuş olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda bu etkiyi ortadan kaldırmak amacıyla tavşanlar aynı kişi tarafından tutuldu ve ölçümler aynı kişi tarafından gerçekleştirildi.

Wang ve ark. (33), sağlıklı tavşanlarda sirkadiyen GİB değişimine baktıkları araştırmada, en düşük GİB değerinin 02:00 ve 09:00'da şekillendiğini, en yüksek GİB'in ise 10:00'da oluştuğunu, ayrıca gece saatlerinde GİB değerinin biraz daha yükseldiğini belirtmişlerdir. Tsukara ve ark. (66), Yeni Zellanda ırkı tavşanlarda en düşük GİB değerinin öğlen saatlerinde, en yüksek GİB değerinin ise 16:00-20:00 saatleri arasında şekillendiğini bildirmişlerdir. Tedavi öncesini kapsayan 3 günlük dönemde her iki gözün GİB'leri 08:00, 10:00, 14:00 ve 20:00'de olmak üzere günde 4 defa ölçüldü. Bu ölçümler neticesinde GİB'de gün içerisinde minör farklılıklar

şekillendiği görüldü. Sunulan bu çalışmada en düşük GİB değeri 10:00'da en yüksek GİB değeri ise 20:00'de tespit edildi.

Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tedavi öncesi (başlangıç) dönemde sağ gözlerde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). En düşük GİB değeri timolol grubunda 2. gün saat 10:00'da 11.64 ± 0.856 olarak saptandı. En yüksek GİB değeri 1. gün saat 20:00'de travoprost grubunda 14.14 ± 0.783 olarak, 1. ve 2. gün saat 20:00'de travoprost/timolol grubunda sırasıyla 14.14 ± 0.686 , 14.14 ± 0.678 olarak ölçüldü.

Carvalho ve ark. (67) normotansif köpeklerde yaptıkları çalışmada sağ gözleri ilaç grubu, sol gözleri ise kontrol grubu olarak belirlemişlerdir. Vareilles ve ark. (68) normotansif ve hipertansif tavşanlarda antiglokomatöz ilaçların GİB'e etkisini araştırdıkları çalışmada sağ gözleri ilaç sol gözleri kontrol grubu olarak seçmişlerdir. Liu ve ark. (69) tavşanlarda timololün oftalmik arter kan akımına etkisine baktıkları çalışmada deneyi sağ gözde gerçekleştirmişlerdir. Aynı şekilde Yang ve ark. (70), tavşanlarda GİB'in oftalmik arter kan akımına ve direncine etkisini araştırdıkları çalışmada deney grubu olarak sağ gözü belirlemişlerdir. Önceki çalışmalar göz önüne alınarak sunulan bu çalışmada da tedavi döneminde sağ gözler ilaç grubu, sol gözler ise kontrol grubu olarak belirlendi.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ analoglarının 4-5 gün boyunca tek doz kullanılmalarının GİB'de daha fazla düşüş meydana getirdiği bildirilmektedir (25). Literatür veriler ve daha önce yapılan araştırmalar (67,71) göz önüne alınarak tedavi dönemini kapsayan ikinci dönem 6 gün olarak belirlendi. Bu periyotta GİB'ler 08.00, 10.00, 14.00 ve 20.00'de olmak üzere günde 4 defa ölçüldü. Tedavi süresince meydana gelen GİB'ler tedavi öncesi dönem GİB değerleri ile ve grupların tedavi döneminde farklı saatlerde ölçülen GİB'leri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Studer ve ark. (71) latanoprostun normotansif kedi ve köpeklerde GİB'e etkisini araştırdıkları çalışmada, en düşük GİB'in tedavinin 5. günü ve ilaç uygulandıktan 6 saat sonra şekillendiğini belirtmişlerdir. Carvalho ve ark. (67) travoprost ve latanoprostun köpeklerde GİB'e olan etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, ölçülen en düşük GİB

değerinin travoprost grubunda tedavinin 4. günü saat 08:00'de (başlangıç GİB değerine göre %44.6 azalma), latanoprost grubunda ise aynı gün 14:00'te (başlangıç GİB değerine göre %40.3 azalma) şekillendiğini gözlemlemişlerdir. Sarchahi ve ark. (72), normotansif tavşanlarda, latanoprostun azami hipotansif etkisini tedavinin 6. günü saat 14'te (başlangıç GİB değerlerine göre %45.3) gösterdiğini belirtmişlerdir. Sunulan bu çalışmada tedavi döneminde meydana gelen GİB değişimi dikkate alındığında: travoprost grubunda en düşük GİB değerinin 1. gün saat 10:00'da (başlangıç GİB değerine göre %14 azalma), timolol grubunda ise 1. ve 4. gün saat 10:00'da (başlangıç GİB değerine göre % 15.3 azalma) gerçekleştiği görüldü. Travoprost/timolol kombinasyonunda ise en düşük GİB değerinin tedavinin 3. günü saat 20:00'de % 9.7 azalma olarak şekillendiği belirlendi.

Sarchahi ve ark. (72), normotansif tavşanlarda latanoprost, pilokarpin ve latanoprost+pilokarpin kullanarak ilaçların GİB'de meydana getirdiği etkiyi araştırmışlar, latanoprost ve pilokarpinin 20 zaman diliminden 8'inde (%40), latanoprost+pilokarpinin ise 20 zaman diliminden 18'inde (%90) GİB'de düşüş meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Ancak yaptıkları çalışmada GİB ölçümleri aplanasyon tonometresi kullanılarak (Tonopen) ve ölçümden önce lokal anestezik (tetracaine) damlatılarak gerçekleştirilmiştir. Montero ve ark. (62), tetracaine ve oxybupracaine gibi lokal anesteziklerin sağlıklı bireylerde GİB'i düşürdüğünü aktarmaktadırlar. Sunulan bu çalışmada travoprost grubunda GİB'ler başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında 24 zaman diliminden 14 zaman diliminde düşüş şekillendiği (%58) ancak bunların sadece iki tanesinin (%8) istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.01$). Timolol grubunda da travoprost grubuna benzer şekilde 24 zaman diliminden 14 zaman diliminde düşüş şekillendiği (%58), bunlardan 5 tanesinin (%21) istatistiksel olarak önemli olduğu gözlemlendi ($p<0.01$). Travoprost/timolol grubunda ise 24 zaman diliminden 17 zaman diliminde düşüş şekillendiği (%71), ancak bu düşüşlerden sadece 2 tanesinin (%8) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$). Bu üç grup karşılaştırıldığında timolol grubunun diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak daha anlamlı düşüş gerçekleştirdiği, ancak travoprost/timolol grubunun ise daha fazla zaman diliminde GİB'de düşüş meydana getirdiği görüldü. Travoprost, timolol ve

travoprost/timolol gruplarının tedavi döneminde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Sarchahi ve ark. (72), yaptığı çalışmada latanoprostun GİB’de meydana getirdiği düşüşte ölçüm öncesi kullanılan lokal anesteziğinde etkili olabileceği, ayrıca bu farkın ilaçların farklı olmasından da kaynaklanabileceği düşünüldü.

Studer ve ark. (71), sağlıklı 9 kedi ve 14 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada; latanoprostun (%0.005) normotansif köpeklerde GİB’i etkili bir şekilde düşürdüğünü kedilerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş meydana getirmediğini aktarmışlardır. Carvalho ve ark. (67), travoprost (%0.004) ve latanoprost (%0.05)’un sağlıklı köpeklerde GİB’i istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüklerini, ayrıca ilaçların hipotansif etkileri açısından farklı olmadıklarını göstermişlerdir. Vareilles ve ark. (68), sağlıklı normotansif tavşanlarda, epinefrin ve isoproterenolün GİB’i anlamlı bir şekilde düşürdüğünü, propranolün herhangi bir etki yapmadığını, %1’lik timololün ise kontrol ile kıyaslandığında hafif bir düşme meydana getirdiğini (7 zaman aralığından 1 tanesi anlamlı) saptamışlardır.

Yapılan bu çalışma ile Vareilles ve ark. (68), yaptıkları çalışma timololün GİB’e yaptığı etki açısından incelendiğinde paralellik göstermektedir. İki çalışmada da bazı zaman dilimlerinde GİB’de düşüş şekillendiği ortaya konulmuştur. Yine sunulan bu çalışma ile Studer ve ark. (71) ile Carvalho ve ark. (67) yaptıkları çalışma karşılaştırıldığında normotansif köpeklerde latanoprostun daha etkili olduğu görülmektedir. Studer ve ark. (71), GİB ölçümü öncesinde lokal anestezi olarak %0.5 propacaine kullanırken, Carvalho ve ark. (67) proxymetacaine kullanmışlardır. Almubrad ve Ogbuehi (73), Baudoin ve Gastaud (74), Monteraio ve ark. (75), tarafından propacaine, oxybupracaine, betoxycaine ve tetracaine gibi çeşitli lokal anesteziklerin GİB’e etkisinin araştırıldığı 3 farklı çalışmada, kullanılan lokal anesteziklerin damlatıldıktan kısa bir süre sonra GİB’de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana getirdiğini saptamışlardır. Studer ve ark. (71) ile Carvalho ve ark. (67), yaptıkları çalışmalarda GİB değerlerinin bu kadar düşük çıkmasının sebebi kullanılan lokal anestezikler ve hayvan türünün farklı olmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlandı. Çalışmamızda ise GİB ölçümleri

rebound tonometre (Tonovet) kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçüm öncesinde göze herhangi bir lokal anestezi damlatılmadı. Yapılan araştırmalarda rebound tonometre kullanılarak rodentlerde, tavşanlarda, yırtıcı kuşlarda, kedilerde, köpeklerde, atlarda, maymunlarda ve insanlarda güvenli ve tekrarlanabilir GİB ölçümleri yapılabildiği gösterilmiştir (33-39).

Studer ve ark. (71), latanoprostun normotansif köpeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş meydana getirdiğini kedilerde ise anlamlı bir düşüş gerçekleştirmediğini bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise travoprost ve travoprost/timolol kombinasyonu başlangıç değerleri ile kıyaslandığında meydana gelen düşüşün sadece %8'i anlamlı olarak bulunmuştur. Prostaglandin analoglarının kedilerde etkisiz kalmasının sebebi prostanoide reseptörlerinin yetersizliği ya da farklılığı olarak açıklanmıştır (18,53,55,58,71). Köpeklerde üveoskleral akım drenajın %15'ini, kedilerde %3'ünü, tavşanlarda ise %3-8'ini oluşturmaktadır (3,71,76). Ayrıca kedilerde etkisiz kalmasının diğer sebebi olarak, üveoskleral drenajın atılımın önemli bir oranını (%3) oluşturmaması olarak açıklanmıştır (71). Ancak atlarda üveoskleral drenaj, atılımın %50'sini oluşturmaya rağmen prostaglandin analoglarının etkili GİB düşüş sağlamadığı belirtilmektedir (55,57). Dolayısıyla kedilerde prostaglandin analoglarının etkisiz kalmasının nedeninin, üveoskleral drenejiyle bağlantılı olmayacağı şeklinde yorumlandı. Çalışmamızda kullanılan prostaglandin analogu olan travoprostun etkisinin sınırlı kalmasının sebebi tavşanlarda bulunan prostanoide reseptörlerin farklılığından kaynaklandığı düşünüldü.

Orihashi ve ark. (77), sağlıklı Japon tavşanında; nipradilol, latanoprost ve nipradilol+latanoprost kombinasyonu kullanmışlar, latanoprostun GİB'de değişiklik meydana getirmediğini, nipradilolun ve nipradilol/latanoprost kombinasyonunun ise anlamlı bir düşüşe yol açtığını bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada prostaglandin F_{2α} analogu olan travoprostun GİB'de meydana getirdiği düşüşün sadece %8'i (24 zaman diliminden 2 tanesi) istatistiksel olarak önemli bulundu. Latanoprost ve travoprostun prostaglandin analogları olması sebebiyle iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edildiği kanaatine varıldı.

Orihashi ve ark. (77), nipradilol ve nipradilol+latanoprost kombinasyonunun normotansif tavşanlarda, GİB’de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana getirdiğini, ancak iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Ancak korpus vitreuma %5 yoğunluğunda NaCl enjekte ederek tavşanların GİB’leri arttırıldığında, hipertansif tavşanlarda da latanoprostun GİB’de istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığını, nipradilolün GİB’de anlamlı bir düşüş meydana getirdiğini ($p<0.05$), en fazla düşüşün ise nipradilol+ latanoprost kombinasyonundan elde edildiğini ($p<0.01$) bildirmişlerdir. Latanoprost’a spesifik olan FP reseptörlerinin tavşanlarda GİB’i düşürmede etkisiz kaldığı bildirilmektedir. Ancak PGE₂’ye spesifik olan EP₃ reseptörlerinin tavşanlarda GİB’in düşmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (77). Hipertansif tavşanlarda nipradilol+latanoprost kombinasyonunun, konkominant kullanımlarına göre daha etkili düşüş meydana getirmesi (aditif etkisi) iki şekilde açıklanmıştır. İlk teori, iki ilaç kombine edildiğinde nipradilolün nitrik oksiti’i dolayısıyla siklooksijenazı aktive ederek endojen prostaglandin E₂’nin oluşmasına yol açtığı, bununda GİB’de düşüşe sebep olduğu şeklinde açıklanmıştır. İkinci teoride ise düşüşün sebebi, latanoprostun fosfolipaz A₂’yi aktive ederek, endojen prostaglandinlerin üretilmesini sağlayarak meydana geldiği şeklinde yorumlanmıştır. Nipradilol ve latanoprostun kombine kullanıldığında ortaya çıkan etki indomethacin varlığında ortadan kaybolduğu için, bu etkiye endojen prostaglandinlerin aracılık ettiğinin göstergesi olarak yorumlanmıştır (77). Sunulan bu çalışmada kullanılan prostaglandin analoglarından travoprost ve travoprost/timolol kombinasyonunun GİB’i düşürmede etkilerinin yetersiz kalması, prostaglandin analoglarının tavşanlardaki FP reseptörlere etkisinin sınırlı olmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlandı. Ayrıca travoprost/timolol kombinasyonunda travoprost ve timololün konkominant kullanımlarına kıyasla istatistiksel olarak önemli bir aditif etki gözlenmedi.

Tedavi süresince deney gruplarının GİB’lerindeki diürenal değişim değerlendirildiğinde; timolol grubunda GİB’in hızlı bir düşüş gösterdiği ancak saat 10:00’den sonra tekrar yükselmeye başladığı ve on iki saat sonra başlangıç değerlerinin de üzerine çıktığı görüldü. Travoprost grubunda ise timolol grubuna kıyasla GİB düşüşünün daha yavaş ve düşük miktarda olduğu ancak düşüşün daha uzun süre devam ettiği tespit edildi.

Travoprost/timolol grubunun GİB'e olan etkisinin saat 10:00'da timolol grubuna göre daha az, travoprost grubuna göre ise daha fazla olduğu görüldü. Kombine grupta ise saat 14:00 ve 20:00'de GİB düşüşünün devam ettiği gözlemlendi. İlaçların saat 20:00'de GİB'de meydana getirdiği düşüş değerlendirildiğinde, timolol grubunda GİB'in saat 08:00'e göre daha fazla yükseldiği görülürken, travoprost ve travoprost/timolol grubunda ise ilaçların etkilerinin hala devam ettiği gözlemlendi. Bu iki grup arasında ise en fazla azalmayı travoprost/timolol kombinasyonunun gerçekleştirdiği saptandı. Ancak yirmi dört saatlik zaman dilimi değerlendirildiğinde travoprost grubunda düşüş devam ederken, travoprost/timolol grubunda GİB değerlerinin eski haline geldiği belirlendi.

Timololün farmakolojik etkisinin göze lokal uygulanmasının ardından yarım saatte ortaya çıktığı, 1-2 saatte pik yaptığı ve 12-24 saat kadar devam ettiği bildirilmektedir (78). Bu çalışmada timololün saat 10:00'daki GİB değerleri başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş şekillendiği gözlemlendi ($p < 0.05$). Bu etkili düşüşün, ilacın etkisinin 1-2 saatte pik yapmasından kaynaklandığı şeklinde yorumlandı. Saat 20:00'de meydana gelen hızlı yükselişin ise ilacın etkisinin 12-24 saat sonra azalmaya başlamasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Saat 20:00'de ölçülen değerler başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında 6 zaman aralığından sadece 1 tanesinde (%17) GİB'in başlangıç değerine göre daha düşük olduğu, bu düşüşünde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Timololün diüurnal GİB'de meydana getirdiği değişiklikler literatür verileriyle benzerlik göstermektedir.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olan latanoprostun, lipofilik olması nedeniyle uygulandıktan sonra korneaya nüfuz ettiği ve sürekli olarak salındığı belirtilmektedir. Bu salgılanmanın yaklaşık 24 saat sürmesi nedeniyle insanlarda günde 1 defa kullanılmaları önerilmektedir (71). Bu çalışmada travoprost ve travoprost/timolol gruplarında diüurnal GİB'de meydana gelen değişiklikler değerlendirildiğinde ise GİB'de meydana gelen düşüşün timolole göre daha yavaş ancak sürekli olduğu gözlemlendi. Bu iki ilacın etkilerinin daha uzun süreli olması, prostaglandin analogu olan travoprost ihtiva etmelerine bağlandı.

Konstas ve ark. (79), PAA glokom bulunan bireylerde travoprost/timolol kombinasyonu ile travoprostu karşılaştırmış, kombinasyon tedavisinin travoprostta göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olduğunu belirtmişlerdir ($p=0.001$). Aynı şekilde Barnabey ve ark. (80), ile Schuman ve ark. (81), travoprost/timolol kombinasyonu ile konkomitant kullanımlarını karşılaştırdıkları çalışmalarda, kombinasyon tedavisinin daha etkili ve güvenli GİB sağladığını vurgulamışlardır. Uzun ve Çetinkaya (61), PAA glokom bulunan hastalarda dorzolamid/timolol ve latanoprost/timolol kombinasyonlarını karşılaştırmış, her iki ilacın da GİB’de anlamlı düşüş meydana getirdiğini ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise travoprost ve travoprost/timolol grupları karşılaştırıldığında, travoprost/timolol grubunun travoprost grubuna göre daha fazla GİB düşüşü sağladığı görülmektedir. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bir göze damlatılan timololün diğer gözde etkileyebileceği bildirilmektedir (82). Ayrıca göze uygulanan ilaçların sistemik dolaşıma geçerek ya da diğer gözde çaprazlama (crossover effect) etki meydana getirerek GİB’de düşme meydana getirebileceği aktarılmaktadır (71). Ancak latanoprostun sistemik dolaşıma geçerek diğeri gözü etkilediği kanıtlanmamıştır (71). Tüm gruplarda tedavi dönemindeki 6 günlük süreçte sol gözlerden (kontrol) elde edilen GİB ortalamaları TÖ dönem ortalama değerleri ile karşılaştırıldı. Travoprost ve timolol gruplarında 24 zaman aralığından 15’inde (%63), travoprost/timolol grubunda ise 24 zaman aralığından 11’inde (%46) GİB’ler başlangıç değerlerine göre daha düşük bulundu. Meydana gelen bu düşüşün sadece %4.2’sinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Sol gözlerin GİB değerlerinde meydana gelen azalmanın, sağ göze uygulanan ilacın sol gözü etkilemesi sonucu şekillenmiş olabileceği düşünüldü.

Tedavi sonrasını kapsayan 3 günlük dönemde GİB’lerin değişimi değerlendirildiğinde; travoprost ve timolol gruplarında GİB’lerin 2. gün saat 14:00’te, travoprost/timolol grubunda ise 1. gün saat 10:00’da TÖ dönemdeki değerlerine ulaştığı tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. GİB değerlerinin

tedavinin kesilmesinin ardından hızlı bir şekilde başlangıç değerlerine ulaşması Carvalho ve ark. (67), tarafından bildirilen verilerle örtüşmektedir. Ancak Studer ve ark. (71), tedavinin kesilmesinin ardından ölçüm yapılan 5 gün içinde başlangıç GİB değerlerine ulaşamadıklarını bildirmişlerdir. Bu literatürdeki farklılığın sebebi, GİB’de meydana gelen düşmenin yüksek miktarda olmasından kaynaklandığı şeklinde yorumlandı.

Daha önce prostaglandin analoglarının normotansif köpekler ile glokomatöz köpeklerde GİB’e etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, glokomatöz köpeklerin ilaçlara karşı daha hassas olduğu ve daha fazla GİB düşüşü meydana getirdiğine dair veriler bulunmaktadır (83). Orihashi ve ark. (77), nipradilol ve latanoprostun etkisini karşılaştırdıkları çalışmada, hipertansif tavşanlarda meydana gelen GİB düşüşünün normotansif tavşanlardan daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Mackay ve ark. (83), kalıtsal olarak glokom bulunan 12 Beagle ırkı köpekte farklı konsantrasyonlarda travoprost uygulamışlar, travoprostun %0.00033 yoğunluğunun bile beagle ırkı köpeklerde GİB’i düşürmede etkili olduğunu bildirmişlerdir. Wang ve ark (84), maymunlarda lezerle glokom oluşturduktan sonra farklı yoğunluktaki keto-latanoprost ve latanoprostun etkinliğini gözlemlemişler, keto-latanoprostun (%0.001) latanoprost (%0.005) eşdeğer GİB düşüşü oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada prostaglandin analoglarından %0.004 yoğunluğunda travoprost ve aynı miktarda travoprost içeren travoprost/timolol kombinasyonu kullanıldı, iki ilacında GİB’de meydana getirdiği düşüşün sadece %8’i istatistiksel olarak önemli bulundu.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, glokomun patogenezisinde vasküler faktörlerinde önemli rolü olduğunu göstermektedir (11). Ayrıca optik sinir başına giden kan akımının glokomlu hastalarda etkilendiği belirtilmiştir (12). Tedavi için kullanılan ilaç GİB’i düşürürken optik sinir başı kan akımını da düşürüyorsa tedavi anlamsız olur (13). Bu nedenle antiglokomatöz ilaçların GİB’i düşürmelerinin yanında oküler kan akımı üzerine olan etkilerinin araştırılması giderek önem kazanmaktadır (11). Oküler kan akımı analizi için birçok teknik geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Günümüzde ise renkli Doppler ultrasonografi oküler vasküler sistemin muayenesinde giderek

yaygınlaşmaktadır. Bu yöntem ile damara ait anatomik bilgiler ve kan akım hızları beraber gözlenebilirken damar çapı hakkında bilgi alınamamaktadır. Dolayısıyla volümetrik kan akımı saptanamamaktadır (85,86). Ancak retrobulbar damarların hemodinamiği hakkında bilgi edilebilmektedir (85). Retrobulbar damarlarındaki kan akımı ve rezistif indeks (RI) ölçümlerinin ilaçların kan akımı üzerindeki etkilerini değerlendirmede yararlı olduğu belirtilmiştir (12). Bu çalışmada, farklı etki mekanizmasına sahip antiglokomatöz ilaçların, retrobulbar vasküler yapılarda kan akım hemodinamiği üzerindeki etkileri değerlendirildi.

İnsanlarda gözün kan akımının %3-5'inin retinal damarlardan, %95-97'sinin ise siliyer sistemden sağlandığı belirtilmiştir. Maymunlarda ise %85'inin koroidden, %10'unun siliyer sistemden, %4'ünün retinadan, %1'inin iristen geçtiği bildirilmiştir (87). Retinanın iç katları retinal dolaşımdan, dış katları ise koroidden beslenmektedir (87). Koroidal dolaşım siliyer arterler tarafından sağlanmaktadır. Retinal arteriyel kan dolaşımında yüksek basınç farklarına karşı bulunan otoregülasyon koroidal dolaşımda bulunmamaktadır. Ayrıca koroidal dolaşımda bulunan zengin otonomik beslenme GİB dalgalanmalarına karşı duyarlılığı arttırmaktadır (88). Siliyer arterin koroidal dolaşımdaki önemi göz önünde bulundurularak çalışmamızda siliyer arter incelenmiştir.

Bu çalışmada renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak siliyer arterden elde edilen pik sistolik hız, diyastol sonu hız, rezistif indeksi, pulsatilite indeksi, ve ortalama hız parametreleri belirlendi.

Pik sistolik hız, sistolik kan akımını, vasküler direnç ise diyastolik kan akımını belirtir (89). Pik sistolik hız ve ortalama hızın sistoldeki kan akım hacmi ile orantılı olduğu kabul edilmektedir (88). Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası siliyer arter pik sistolik hızları incelendiğinde, tedavi sonrası tüm grupların PSH değerlerinin arttığı gözlemlendi. Bu artışın travoprost ($p=0.011$) ve travoprost/timolol ($p=0.005$) gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken, timolol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası PSH değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. İnan ve

ark. (12) PAA glokom ve oküler hipertansiyon bulunan hastalarda latanoprostun retrobulbar kan akımına etkisini araştırmışlar, üç aylık tedavinin ardından sadece PSH'de artış gözlemişlerdir ($p<0.05$). Sunulan bu çalışmada PSH'de meydana gelen artış, İnan ve ark. (12) yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Diyastol sonu hızın ise RI ve PI değerleri ile ters orantılı olduğu belirtilmektedir (88). Yapılan bu çalışmada tedavi sonrası sağ ile sol gözler (kontrol) karşılaştırıldığında, DSH değerleri, RI ve PI değerleri ile ters orantılı olarak bulundu. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası siliyer arter diyastol sonu hızları (DSH) değerlendirildiğinde, tedavi sonrası tüm grupların DSH değerlerinin arttığı tespit edildi. Fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde yapılan gruplararası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Glokomda GİB'in artmasıyla birlikte retrobulbar vasküler yapıların akım hızlarında azalma, rezistif indekslerinde ise artış meydana gelmektedir (47). Ölçülen değerler içerisinde pulsatile ve rezistif indekslerinin damar direncini değerlendirmek amacıyla kullanıldığı, en doğru sonucun ise RI verileri olduğu vurgulanmıştır (47,69,70,87). Ölçülen rezistif indeks verileri 0 ile 1 arasında değişmektedir. Değerin 0'a yaklaşması damar direncinin azaldığını yani akımının arttığını, 1'e yaklaşması ise damar direncinin arttığını göstermektedir (70,90,91). Ayrıca yükselen RI değerleri perfüzyonun düştüğünü ifade etmektedir. RI ölçümleri vasküler damar yatağındaki değişikliklerin ve oküler anomalilerin değerlendirilmesinde kullanılabilir (91). Literatür verilerde damar direncini belirlemek amacıyla kullanılan parametrelerden en sağlıklı sonucun RI değerlerinden elde edildiğinin belirtilmesi üzerine sunulan bu çalışmada RI verileri üzerinde durulmuştur.

Tüm gruplarda ortalama rezistif indeksleri (RI) değerlendirildiğinde; travoprost grubu için; tedavi öncesinde 0.55 ± 0.02 , tedavi sonrasında 0.60 ± 0.02 , kontrol grubunda 0.52 ± 0.02 olarak bulundu. Timolol grubunda; tedavi öncesinde 0.57 ± 0.03 , tedavi sonrasında 0.58 ± 0.003 , kontrol grubunda 0.55 ± 0.01 olarak saptandı. Travoprost/timolol kombinasyonunda ise tedavi öncesinde 0.54 ± 0.02 , tedavi sonrasında 0.58 ± 0.02 ve

kontrol grubunda 0.55 ± 0.02 olarak ölçüldü. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası RI değerleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında RI değerlerinin arttığı görüldü ancak bu artış sadece travoprost grubunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.028$). Tüm grupların tedavi sonrası RI değerleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında sadece travoprost grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.001$). Diğer gruplarda ise istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde RI değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Timolol ve travoprost/timolol grubunun RI değeri üzerinde istatistiksel fark oluşturmaması avantaj olarak değerlendirilebilir.

Liu ve ark. (69) timololün farklı konsantrasyonlarını kullanarak Yeni Zellanda ırkı tavşanlarda yaptıkları çalışmada oftalmik arterde meydana gelen kan akım hemodinamiğini incelemişler, timololün %1 ve % 2'lik yoğunluklarının oftalmik arter resistiv indekslerinde artış meydana getirdiğini, %0.1 ve %0.33'lük konsantrasyonlarının ise RI değerlerinde herhangi bir değişiklik oluşturmadığını bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise timololün %0.5'lik solüsyonu kullanıldı, TÖ-TS ve TS-kontrol (TS) gruplarından elde edilen RI değerlerinin karşılaştırılması neticesinde timololün siliyer arter vasküler direncinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açmadığı sonucuna varıldı. Bu verinin literatüre katkı sunacağı kanaatindeyiz. Literatür taranması sırasında tavşanlarda timolol ve travoprost'un siliyer arter kan akımına etkisinin incelendiği kaynak bulunamadı.

Umurhan ve ark. (70), PAA glokom bulunan hastalarda β -blokör ajan olan bataksololün oftalmik arter (OA), sentral retinal arter (SRA) ve temporal posterior siliyer arter (TPSA)'de meydana getirdiği değişiklikleri incelemiş, TPSA'nın RI değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş meydana geldiğini bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise β -blokör ajanlardan timolol ve timolol içeren travoprost/timolol kombinasyonu kullanıldı, iki ilacında siliyer arter RI değerlerinde istatistiksel olarak önemli bir değişiklik meydana getirmediği saptandı.

Yang ve ark. (70) Yeni Zellanda ırkı tavşanlarda GİB yükselmesinin oftalmik arter kan akımı ve rezistif indekse etkisini araştırdıkları çalışmada, GİB'in 20-40 mm/Hg arasında

olduğu durumlarda PSH, DSH, RI ve GİB arasında herhangi bir korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir. Ancak GİB'in 40-70 mm/Hg aralığındaki değerlerinde ise PSH, DSH ve GİB arasında negatif korelasyon, RI ve GİB arasında ise pozitif korelasyon bulduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca oftalmik arter otoregülasyonunun 40 mm/Hg basınçtan sonra bozulduğunu bildirmektedirler. Bu bulgu GİB artışı ile retrobulbar kan akımının etkilendiği teorisini desteklemektedir. Sunulan bu çalışmada normotansif tavşanlar kullanıldığı için GİB değerleri normal sınırlarda bulunmaktaydı.

Yüzbaşıoğlu ve ark. (11) primer açık açılı (PAA) glokomu bulunan ve antiglokomatöz ilaç kullanan bireyler ile sağlıklı bireyler arasında yaptıkları çalışmada, oftalmik arter PSH, DSH ve V_{ort} değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark görmediklerini, PI ve RI değerlerinin ise glokom grubunda anlamlı şekilde düşük olduğunu belirtmişlerdir ($p>0.05$). Ayrıca sentral retinal arter ile kontrol grubu arasında yaptıkları kıyaslamada PSH, DSH ve RI değerlerinde anlamlı fark bulmadıklarını, V_{ort} değerlerinin glokom grubunda yüksek olduğunu ($p<0.05$), PI değerlerinin ise glokom grubunda düşük olduğunu ($p<0.05$) saptamışlardır. Birinci ve ark. (92), PAA glokom bulunan bireylerde, kan akım hızının düştüğünü ve RI değerlerinin arttığını bildirmişlerdir. Turaçlıoğlu ve ark. (13) normal tansiyonlu glokom bulunan hastalarda 4 ay kullanılan betaksololün, oftalmik ve sentral retinal arter RI değerlerinde azalma, posterior siliyer arter RI değerlerinde ise artma meydana getirdiğini gözlemlemişlerdir.

Sunulan bu çalışmada tüm grupların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grupları siliyer arter pulsatile indeksleri kendi içlerinde karşılaştırıldığında sadece travoprost grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Bu artışın tedavi öncesi-tedavi sonrası karşılaştırılmasındaki p değeri 0.028 bulunurken, kontrol grubu ile karşılaştırılmasından elde edilen p değeri 0.002 olarak bulundu. Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde PI değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

Ortalama hız, sistol ve diyastol sırasında ortaya çıkan kan akım hızlarının ortalaması olarak ifade edilmektedir (88). Tüm grupların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol

grupları siliyer arter ortalama hızları (V_{ort}) kendi içlerinde karşılaştırıldığında sadece travoprost/timolol kombinasyonunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.005$). Tüm grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerde V_{ort} değerlerinin, gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak fark görülmedi.

Sonuç olarak travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tavşanlarda GİB'e etkilerinin benzer olduğu, ancak timololün diğer iki ilaca göre daha hızlı bir GİB düşüşü sağladığı ($p<0.05$) tespit edildi. Travoprost ve travoprost/timolol gruplarının ise timolole kıyasla daha uzun süre ve kalıcı GİB düşüşü sağladığı saptandı. Akut glokomlarda erken GİB düşüşü sağlamak amacıyla timololün tavşanlarda kullanılabileceği kanısına varıldı. Ancak glokomlu ve hipertansif hayvanlarda yapılacak çalışmaların ilaçların GİB'e etkisini araştırmak amacıyla daha sağlıklı olacağı düşünüldü.

Tavşanlarda kullanılan antiglokomatöz ilaçlardan timolol ve travoprost/timolol kombinasyonunun siliyer arter RI değeri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturmadıklarından sağaltımda güvenle kullanılabileceği kanaatine varıldı.

Ayrıca sağlıklı tavşanlarda renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak orbital kan akımı ölçümünde, tavşanların heyecanlanmasına bağlı titremelerin, siliyer arterin çapının çok küçük olmasından dolayı bulunmasında karşılaşılan güçlüklerin ve renkli Doppler ölçümü sırasında damarın kaybolması gibi zorluklarla karşılaşılabileceği görüldü.

6. KAYNAKLAR

1. Akın F, Samsar E. Göz Hastalıkları (3. baskı), Medipres, Ankara, 2005: 49-50, 235-254
2. Renwick PW, Petersen-Jones SM. Orbital and ocular pain. In: Small Animal Ophthalmology: A Problem-Oriented Approach. 4 nd ed. Peiffer RL, Petersen-Jones SM, (eds.), Saunders, Philadelphia, 2009: 227-237
3. Miller PE. The glaucomas. In: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4 nd ed. Maggs DJ, Miller PE, Ofri R, (eds.), Saunders, St. Louis, 2008: 230-257
4. World Health Organization: Action plan for the prevention of avoidable blindness and visual impairment. World health assembly document. Geneva, Switzeland, A62/7. 2009
5. Gelatt KN, Brooks DE, Kallberg ME. The canine glaucomas. In: Essentials of Veterinary Ophthalmology. 2 nd ed. Gelatt KN, Blackwell publishing, USA, 2008:155-187, 551, 563, 569-579
6. Stades FC, Wyman M, Boeve MH, Neumann W, Spiess B. Intraocular pressure and glaucoma. In: Ophthalmology for the Veterinary Practitioner. 2 nd English ed. Schlütersche GmbH&Company, Hannover, 2007:157-170
7. Ateş H. Glokomun tedavi prensipleri. In: Temel Göz Hastalıkları. 2. Baskı, O'Dwyer PA, Akova YA (eds), Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011: 489-510
8. Bartlett JD, Fiscella RG, Jaanus SD, Barnebey H. Ocular hypotensive drugs. In: Clinical Ocular Pharmacology. 5nd ed. Fiscella RG, (Section ed.), Bartlett JD, Jaanus SD, (eds.) Butterworth-Heinemann, Elseiver, United States of America, 2008: 139-155

9. Konstas AGP, Mikropoulos D, Stewart WC. Fixed combination therapy in glaucoma (Section 6: Medical therapy). In: Glaucoma Medical Diagnosis-Therapy. Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, (eds.), Saunders, Elseiver Ltd, Printed in China, 2009
10. Yalvaç IS. Glokom açısından gözün embriyoloji, anatomi ve fizyolojisi. In: Temel Göz Hastalıkları. 2. Baskı, O'Dwyer PA, Akova YA (eds), Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011: 457-463
11. Yüzbaşıoğlu E, Tuğcu B, Yıldırım H. Karahasanoğlu A, Yirik G, Topikal glokom tedavisinin oküler kan akımı üzerine etkileri. Bakırköy Tıp Dergisi. 2008; 4: (3): 111-114
12. İnan ÜÜ, Ermiş SS, Yücel A, Öztürk F. Primer açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon olgularında topikal latanoprost'un retrobuller kan akımı üzerine etkisi. T Klin Oftalmoloji 2002; 11: 130-133
13. Turaçlı ME, Özden RG, Bardak Y, Yazıcıoğlu KM. Normal tansiyonlu glokomda betaksololün görme alanı ve oküler kan akımı üzerindeki erken dönem etkisi. T Klin Oftalmoloji 1995; 4: 345-349
14. Liu CJ, Chou YH, Chou JC, et al. Retrobulbar haemodynamic changes studied by colour doppler imaging in glaucoma. Royal college of Ophthalmologists, Eye 1997; 11: 818-826
15. Yücel R. Veteriner Özel Cerrahi (2. baskı). Pethask Veteriner Hekimliği Yayınları, 1998: 96-151
16. Dursun N. Veteriner Anatomi III (3. Baskı). Medisan, Ankara, 2002: 149-167
17. Erdem V. Köpek göz hastalıklarında klinik oftalmoskopik ve ultrasonografik bulguların değerlendirilmesi, Doktora tezi, Ankara Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2003:1-2
18. Şaroğlu M. Veterinerlik Oftalmoloji Kedi ve Köpek Göz Hastalıkları. Nobel Matbabacılık Hadımköy-İstanbul, 2013: 1-27, 243-255
19. Özçetin H. Göziçi basıncı ve glokomlar, In: Klinik Göz Hastalıkları, Özçetin H (ed), Nobel Tıp Kitapevleri, 2003: 138-182, 184

20. Ülke M. Primer Açık Açılı Glokomlu Hastalarda Latanoprost % 0.005 ve Timolol Maleat % 0.5 Sabit Kombinasyonunun Etkinliği. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, İstanbul 2007: 11-31
21. Shield MB. Aqueous humor dynamics, anatomy and physiology. Textbook of Glaucoma, Williams and Wilkins, Battimore, 1992: 407-42
22. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Çeviri: Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ. Bölüm çeviri: Koylu E. Bölüm: Göz 1. Gözün sıvı sistemi – Göz içi sıvılar. Kitap: Tıbbi Fizyoloji. Türkçe 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2007: 623-624
23. Günenç Ü. Pirimer glokom. In: Klinik Oftalmoloji Atlası. 3. Baskıdan çeviri, Saatçi AO (ed), İzmir Güven Kitabevi, İzmir 2007: 187-221
24. Grahn BH, Wolfer J. Therapeutics. In: Small Animal Ophthalmology: A Problem-Oriented Approach. 4 nd ed. Peiffer RL, Petersen-Jones SM, (eds.), Saunders, Philadelphia, 2009: 50-66
25. Nilsson SFE. The uveoscleral outflow routes. Eye 1997; 11: 149-154
26. Avki S. Temel Veteriner Oftalmoloji. Çeviri editörleri: Avki S, Sancak İG. 2. Baskıdan çeviri. Medipres Matbaacılık Ltd. Şti, Malatya 2012: 3-38, 211-258
27. Özcan AA. Glokomda sınıflandırma ve klinik. In: Temel Göz Hastalıkları. 2. Baskı, O'Dwyer PA, Akova YA (eds), Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011: 457-463
28. Crispin SM. General and canine ophthalmology. In: Notes on Veterinary Ophthalmology. 1 nd. Blackwell Publishing, UK, 2005: 146-151, 341,342
29. Karaküçük S. Muayene yöntemleri. In: Temel Göz Hastalıkları. 2. Baskı, O'Dwyer PA, Akova YA (eds), Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2011: 465-476
30. Maggs DJ. Basic diagnostic techniques. In: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4 nd ed., Maggs DJ, Miller PE, Ofri R, (eds.), Saunders, St. Louis, 2008: 95-98
31. Ollivier FJ, Plummer CE, Barrie KP. Ophthalmic examination and diagnostics, Section 1: the eye examination and diagnostic procedures. In: Essentials of

- Veterinary Ophthalmology. 2 nd ed., Gelatt KN, (edt), Blackwell publishing, USA, 2008: 3-22
32. Sarıcaoğlu MS. Yeni tonometreler ve göz içi basıncı ölçümünde yeni tartışma: korneanın biyomekanik özellikleri. Glo-Kat 2010; 5: 67-74
 33. Wang X, Dong J, Wu Q. Twenty-four-hour measurement of IOP in rabbits using rebound tonometer. Veterinary Ophthalmology 2013; 16: 6: 423-428
 34. McLellan GJ, Kemmerling JP, Kiland JA. Validation of the TonoVet® rebound tonometer in normal and glaucomatous cats. Veterinary Ophthalmology 2013; 16: 2: 111-118
 35. Knollinger AM, Croix NC, Barrett PM, Miller PE. Evaluation of a rebound tonometer for measuring intraocular pressure in dogs and horses. J Am Vet Med Assoc 2005; 227: 244-248
 36. Yu W, Cao G, Qiu j, et al. Evaluation of monkey intraocular pressure by rebound tonometer. Molecular vision 2009; 15: 2196-2201
 37. Wang WH, Millar JC, Pang IH, Wax MB, Clark AF. Noninvasive measurement of rodent intraocular pressure with a rebound tonometer. Investigate ophthalmology&visual science, 2005; 46: 12: 4617-4621
 38. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, Sanchez JG. Reproducibility and cilinical evaluation of rebound tonometry. Investigate ophthalmology&visual science 2005; 46: 12: 4579
 39. Jeong BM, Kim YJ, Yi NY et al. Comparisionof the rebound tonometer with the applanation tonometer in normal Euroasian Eagle owls. Veterinary Ophtalmology 2007; 10: 6: 376-379
 40. Aktaş S. Ahmed Glokom Valf İmplantasyonlarımız: Silikon ve Polipropilen Ahmed Glokom Valflerinin Klinik Sonuçlarının Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, İstanbul 2008: 3-10
 41. Ovalı T. Glokom. In. Göz Hastalıkları El Kitabı Atlas. Sezen F. (ed), 1. Baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara 2001: 233-277

42. Schaberle W. Ultrasonography in Vascular Diagnosis, A Therapy-Oriented Textbook and Atlas. Translater: Herwig B. 2 nd ed. Springer, Germany 2011: 11-18
43. Narin F, Coşkun A, Narin N, ve ark. An investigation of changes in ocular blood flow in rabbits with long-term hyperhomocysteinemia using color doppler ultrasonography. Turk J Med Sci 2011; 41: (6): 1007-1012
44. Alkan Z. Veteriner Radyoloji. Mina Ajans Ltd. Şti, Ankara, 1999: 121-153
45. Tezcan İ. Santral Retinal Ven Oklüzyonlarında Oküler Kan Akımının Doppler Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyodiagnostik Kliniği, İstanbul 2006: 5-14
46. Oğuz M, Aksungur EH, Bıçakçı YK, Çeliktaş M. Ultrasonografi. Nobel Tıp Kitabevi, Adana, 1997: 3-12
47. Özkurt H, Özkurt Y, Başak M. Renkli doppler ultrasonografinin oftalmolojide kullanımı. T Oft Gaz 2002; 32: 762-768
48. Kibar M. Köpeklerde Arterioventriküler Kapakların Doppler Ekokardiografik Muayeneleri, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2002: 16-18
49. Tuncel E. Klinik Radyoloji (Genişletilmiş 2. Baskı, Tıpkıbasım), Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2012: 173-183
50. Erickson SJ. Neck, orbit, and neonatal brain. In: Color Doppler Flow Imaging. Foley WD. (edt), Andover Medical Publishers, United States of America, 1991: 50-58
51. Kurtulmuşoğlu MÖ, Önoğlu M. Glokom tedavisinde fiks kombinasyonlar. Glo-Kat 2007; 2: 149-156
52. Doğanay S, Çankaya C. Glokom ilaçlarının gelişimi ve ilaç tedavi prensipleri. Glo-Kat 2010; 5: 179-185
53. Bean GW, Camras CB. Commercially available prostaglandin analogs for the reduction of intraocular pressure: similarities and differences. Survey of Ophthalmology 2008; 53: (1): 69-84

54. Tuner S. Drug acting on the eye. In: The Veterinary Formulary. Bishop Y. (ed), Pharmaceutical press, Cambridge, 2005: 363-375
55. Betts DM. Ocular pharmacology. In: Handbook of Veterinary Pharmacology. Hsu WH. (ed), Wiley-Blackwell publishing, Iowa-USA, 2008: 323-337
56. Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT, et al. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol* 2002; 45: (1): S53-S64
57. Maggs DJ. Ocular pharmacology and therapeutics. In: Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 4 nd ed. Maggs DJ, Miller PE, Ofri R, (eds.), Saunders, St. Louis, 2008: 50-56
58. Stanley RG. Ocular clinical pharmacology. In: Small Animal Clinical Pharmacology. 2 nd ed. Maddison JE, Page SW, Church DB, (eds.), Saunders, Elsevier Ltd, 2008: 569-573
59. Şener S, Üstün F, Aydın SA. Küçük Hayvan Formülleri. 4. Baskıdan çeviri, İstanbul Üniversitesi Yayını, İstanbul 2004: 142
60. Gelatt KN, Esson DW, Plummer CE. Surgical procedures for the glaucomas. In: Veterinary Ophthalmic Surgery. Gelatt KN, Gelatt JP, (eds.), Saunders, Elsevier Ltd, China, 2011: 263-301
61. Uzun İ. Çetinkaya K. Antiglokomatöz sabit kombinasyonların etkileri ve hasta uyumunun karşılaştırması: Dorzolamid-timolol maleat ve latanoprost-timolol maleat. *Dicle Tıp Dergisi* 2012; 39: (1): 61-69
62. Çankaya AB, Elgin U, Şimşek T, Batman A. Primer açık açılı glokom olgularında latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonunun etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Glo-Kat* 2008; 3: 77-81
63. Özer MA, Yıldırım C. Primer açık açılı glokomda topikal sabit kombinasyon ilaç tedavilerinin göz içi basınç üzerinde etkileri. *F Ü Sağ Bil Tıp Derg* 2013; 27: (2): 93-97
64. Khan TP, Haider MF. Comparision of BAK free travatan with bak preserved xaltan in terms of ocular surface disease in glaucoma patients in our population. *pjmhsonlinecom*. (02.06.2014)

65. Paimela T, Ryhanen T, Kauppinen A, et al. The preservative polyquaternium-1 increase cytoicity and NF- kappaB linked inflammation in human corneal epithelial cells. *Molecular Vision* 2012; 18: 1189-1196
66. Tsukara S, Phillips CI, Gore SM. Rabbit diurnal ocular tension variations. *Ophthalmic Res* 1992; 24: 372-374
67. Carvalho AB, Laus JL, Costa VP, et al. Effects of 0.004% compared with latanoprost 0.005% on the intraocular pressure of normal dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2006; 9: 2: 121-125
68. Vareilles P, Silverstone D, Plazonnet B, et al. Comparison of the effects of timolol and other adrenergic agents on intraocular pressure in the rabbit. *November 1977; 16/11: 987-996*
69. Liu JHK, Li R, Nelson TR, Liu JHK, Weinreb RN. Resistance to blood flow in the rabbit ophthalmic artery after topical treatment with timolol. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2007; 23; (2); 103-109
70. Yang Q, Shen J, Guo W, et al. Effects of acute intraocular pressure elevation on blood flow velocity and resistance in the rabbit ophthalmic artery. *Vetinary Ophthalmology* 2011; 14: 6: 353-357
71. Studer ME, Martin CL, Stiles J. Effects of 0.005% latanoprost solution on intraocular pressure in healthy dogs and cats. *AJVR* 2000; 61: (10): 1200-1214
72. Sarchahi AA, Gholipour MA, Togharaie FS. Effects of latanoprost and pilocarpine combination on the intraocular pressure and pupil size of normal rabbits. *Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University* 2011; 12: 4: Ser No.37: 298-303
73. Almubrad TM, Ogbuehi KC. Clinical investigation of the effect of topical anesthesia on intraocular pressure. *Clinical Ophthalmology* 2007; 1: (3): 305-309
74. Baudouin C, Gastaud P. Influence of topical anesthesia on tonometric values of intraocular pressure. *Ophthalmologica* 1994; 208: 309-313

75. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Fernandez-Munoz M, Rodriguez-Palacios MI. Effect of topical anesthetics on intraocular pressure and pachymetry. *European Journal of Ophthalmology* 2008; 18: 5: 748-750
76. Wagner JA, Edwards A, Schuman JS. Characterization of uveoscleral outflow in enucleated porcine eyes perfused under constant pressure. *IOVS* 2004; 45: (9): 3203-3206
77. Oriashi M, Shima Y, Tsuneki H, et al. Potent reduction of intraocular pressure by nipradilol plus latanoprost in ocular hypertensive rabbits. *Biol. Pharm. Bull.* 2005; 28: (1): 65-68
78. Podsadecki TJ. Physician's drug handbook 12th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1163
79. Konstas AGP, Mikropoulos D, Haidich AB, et al. Twenty four hours intraocular pressure control with the travoprost/timolol maleate fixed combination compared with travoprost when both are dosed in the evening in primary open-angle glaucoma. *Br J ophthalmol* 2009; 93: 481-485
80. Barnabey HS, Orengo-Nania S, Flowers BE, et al. The safety and efficacy of 0,004% travoprost/timolol 0,5% fixed combination ophthalmic solution *American Journal of Ophthalmology*. 2005; 140: (1): 1.e1-e7
81. Schuman JS, Katz GJ, Lewis RA, et al. Efficacy and safety of fixed combination of 0,004% travoprost/timolol 0,5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *American Journal of Ophthalmology*. 2005; 140: (2): 242.e1-e9
82. Partels SP, Roth O, Jumblatt MM, Neufeld AH. Pharmacological effects of topical timolol in the rabbit eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980; 19: (10): 1189-1197
83. Mackay EO, McLaughlin M, Plummer CE, Shlomo AB, Gelatt KN. Dose response for travoprost in the glaucomatous beagle. *Veterinary Ophthalmology* (2012); 15: Supplement 1: 31-35

84. Wang RF, Gasliuso DJ, Mittag TW, et al. Effect of 15-keto latanoprost on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in monkey eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2007; 48: (9): 4143-4147
85. Başmak H, Topbaş S, Cantürk E, Yurdakul S. Oftalmik ve sentral retinal arterlerin doppler ultrasonografisi. *T Klinik Oftalmoloji* 1994; 3: 178-181
86. Sakarya Y, Tamçelik N, Akman C. Açık açılı glokomda trabekülektomi öncesi ve sonrası gözün hemodinamiğindeki değişiklikler. *Selçuk tıp dergisi* 2010; 26: (2): 84-89
87. Kükner AŞ, Akyol N, Özkaya Ü, ve ark. Renkli doppler görüntüleme ile posterior siliyer arterler ve vorteks venlerinin incelenmesi. *Ret-vit* 1993; 1: 185-90
88. Turaçlı ME, Bardak Y. Glokom ve renkli doppler görüntüleme. *Oftalmoloji* 1995; 4: (2): 167-175
89. Katrancı S. Behçet hastalığında göz tutulumunun değerlendirilmesinde renkli doppler. *O M Ü Tıp Dergisi* 2006; 23: (2): 69-78
90. Umurhan JC, Akkan F, Türkmen D, ve ark. Primer açık açılı glokom hastalarında betaksolol hcl ve karteolol'ün oküler kan akımı üzerine etkileri. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004; 2: 1-4
91. Şındak N, Öztürk A, Biricik HS, Köpeklerde renkli doppler ultrasonografi ile oftalmik ve long posterior siliyer arterin görüntülenmesi. *Turk J Vet Anim Sci* 2003; 27: 1219-1224
92. Birinci H, Danacı M, Öge İ, Erkan ND. Ocular blood flow in healthy and primary open-angle glaucomatous eyes. *Ophthalmologica* 2002; 216: 434-437

EKLER

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE

ETİK KURULUN ADI : Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı
ETİK KURULUN ADRESİ : Erciyes Üniversitesi

Tarih: 11.01.2012

Toplantı Sayısı: 01

Karar No: 12/01

Etik kurul toplantısı 11.01.2012 tarihinde Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel

Etik Kurul Prof.Dr.Harun ÜLGER Başkanlığı'nda gerçekleştirilmiştir.

Üye Adı/Soyadı	Unvanı	Bölümü	İmza
Harun Ülger	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Özlem Canöz	Prof. Dr	Tıp Fakültesi	
Hatice Özbilge	Prof. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Coşkun Tez	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Servet Kesim	Yrd. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
M. Betül Aycan	Yrd. Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi(Farmakoloji)	
Abdullah İnci	Prof.Dr.	Veteriner Fakültesi	
Fusun Ferda Erdoğan	Doç.Dr	Tıp Fakültesi	
Ahmet Öztürk	Yrd.Doç.Dr		
Serap Altuntaş Eroğlu	Avukat		
Asiye Gökbelen	Kayseri Yardım Sevenler Dernek Başkanı		
Serpil Sarıözkan	Doç.Dr.	Dekam	

Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Doç.Dr.Murat KİBAR tarafından yapılan "Tavşanlarda antiglokomatöz ilaçların göz içi basıncı ve orbital kan akımı üzerine etkilerinin araştırılması" adlı araştırması incelenerek çalışmasının yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oy birliğiyle karar verildi.

ASLINDA AYNI DİR

Tarih : 11.01.2012

Etik Kurul Sekreteri

Etik Kurul Başkanı İmzası

Etik Kurul Başkanı : Prof.Dr.Harun ÜLGER

Birgül Öztürk

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Zafer DOĞAN

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 30 Ağustos 1985, Ümraniye

Medeni Durumu: Bekâr

Tel: +90 352 207 66 66-29615

Fax: +90 352 337 27 40

email: zaferdogan@erciyes.edu.tr

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı 38039
Talas/KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2009
Lise	Prof. Faik Somer Lisesi (YDA), İstanbul	2004

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2011- 2012	Ordu İl Kontrol Laboratuvar Müdürlüğü	Veteriner Hekim
2012–Halen	Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı	Veteriner Hekim

YABANCI DİL

İngilizce, İtalyanca (Başlangıç seviyesinde)