

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TELMİSARTANIN GÖZ İÇİ BASINÇ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

ZAFER YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. TOLGA KOCATÜRK

AYDIN-2025

TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince klinik ve tez çalışmamda yardımlarını, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Tolga KOCATÜRK'e, eğitimimize ve kliniğimize sağladığı katkılardan dolayı öncelikle anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sema DÜNDAR'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Harun ÇAKMAK'a, Doç. Dr. Ayşe İpek AKYÜZ ÜNSAL'a ve Dr. Öğr. Üyesi Erol ERKAN'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bana tezimin yazım ve düzenlenmesinde kendi mesaisinden bana ayıran ve her anlamda emeği geçen Dr. Öğr. Üyesi. Duygu GÜLER'e, asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, sekreter ve sağlık personeline sağladıkları güzel ortamdan dolayı teşekkür ederim.

Meşakkatli eğitim sürecim boyunca bana hep destek olan ve bugünlere gelmemi sağlayan annem, babam, amcam, teyzem, kardeşlerime; bana her zaman yaşam enerjisi sağlayan oğlum Ahmed Said'e ve mutluluk kaynağım sevgili eşim Firdevs YILDIRIM'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İyi ki varsınız...

Dr Zafer Yıldırım

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Glokom	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Patogenez	2
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.2. Glokomun Sınıflandırılması	7
2.2.1. Açık Açılı.....	8
2.2.2. Kapalı Açılı.....	9
2.2.3. Kombine Mekanizma Glokomu.....	11
2.3. Glokom Tanı Kriterleri	11
2.4. Glokomda Tıbbi Tedavi.....	13
2.4.1. Başlangıç Hedef Basıncı.....	14
2.4.1.1. Hedef Basıncın Düşürülmesini Gerektiren Risk Faktörleri:.....	14
2.4.1.2. Hedef Basıncın Yükseltilmesini Sağlayabilecek Faktörler:	14
2.4.2. Parasempatomimetik İlaçlar (Kolinergikler)	15

2.4.3. Sempatomimetik İlaçlar	15
2.4.4. Beta-Adrenerjik Antagonistler.....	17
2.4.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	19
2.4.6. Hiperozmotik Ajanlar	21
2.4.7. Prostaglandin Analogları	21
2.5. Gözde Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	23
2.5.1. Anjiyotensin 2 Bağımlı Sinyal Yolları	25
2.6. Anjiyotensin Reseptör Blokerlerin Klinik Kullanımları.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. İstatiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	58
KAYNAKÇA	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AC	Ön kamera
ACD	Ön kamera derinliği
AH	Aköz hümör
ARB	Anjiyotensin reseptör blokleri
AT	Anjiyotensin
AB	Arteriyel basınç
C/D	Çukurluk/disk oranı
cAMP	Siklik adenoazin monofosfat
Ca	Kalsiyum
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
C max	Maksimum ilaç konsantrasyonu
DAG/PKC	Diaçilgliserol/protein kinaz-C
DM	Diyabetes mellitus
ERK	Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz
GA	Görme alanı
GHK	Gangliyon hücre kompleksi
GK	Görme keskinliği
GİB	Göz içi basınç
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	Hücre içi adezyon molekülü-1
IP-3	İnositol-1,4,5-trifosfat
KKB	Kalsiyum kanal blokerleri
MAPK	Mitojenle aktive olan protein kinaz
MasR	Mas reseptörü
MD	Ortalama sapma
MR	Mineralokortikoid reseptörü
MSS	Merkezi sinir sistemi
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NF-kB	Nükleer faktör-kappa B
NMDA	N-Metil D-Aspartat
NO	Nitrik oksit
NTG	Normotansif glokom
OAB	Ortalama arteriyel basınç
OD	Optik disk
OKT	Optik koherens tomografi
OHT	Oküler hipertansiyon
OPB	Oküler perfüzyon basıncı
PAAG	Primer açık açılı glokom

PAS	Periferik anterior sineşı
PB	Perfüzyon basıncı
PG	Prostaglandin
PRR	Prorenin reseptörü
PSD	Patern standart sapma
PSMAD2	Fosforile edilmiş Smad2
RAAS	Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
RGH	Retina gangliyon hücresi
ROS	Reaktif oksijen türleri
RPE	Retina pigment epiteli
RSLT	Retina sinir lifi tabakası
SKK	Santral kornea kalınlığı
TGF- β 1	Dönüştürücü büyüme faktörü β 1
TA	Trabeküler ağ
T max	Maksimum ilaç konsantrasyonu süresi
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VFI	Görme alan indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Klasik renin anjiyotensin aldosteron sisteminin ana yollarına genel bakış.....	24
Şekil 2. Oküler renin anjiyotensin aldosteron sisteminin ana yolları: Yeşil oklar glokom ilerlemesine karşı yararlı etkiyi gösterirken, kırmızı oklar hastalığı destekleyen zararlı etkiyi göstermektedir.	27



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Optik disk fotoğrafı, ok işareti ile gösterilen optik disk "çukurluğu"	3
Resim 2. Glokomatöz optik disk (solda) ve sağlıklı optik disk (sağda) oftalmoskopik fotoğrafları	11
Resim 3. Sağlıklı bir hastaya ait optik disk alanı, nöroretinal rim ve optik çukurluk.....	32
Resim 4. Primer açık açılı glokomlu bir hastaya ait görme alan testi	33
Resim 5. Sağlıklı bir hastaya ait gangliyon hücre kompleksi	34
Resim 6. Şekil a sağlıklı bir kişinin, şekil b glokomlu bir hastanın ortalama retina sinir lifi tabakası haritası	35
Resim 7. Sağlıklı bir kişiye ait aköz ve ön kamera derinliği değerleri	35

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Kontrol grubu ile glokom grubunun başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki ortalama retina sinir lifi analizi değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Grafik 2. Kontrol grubu ile glokom grubunun başlangıç, 3. ay, 6. aydaki saat 8:30 göz içi basınç değerlerinin karşılaştırılması	43
Grafik 3. Kontrol grubu ile glokom grubunun başlangıç, 3. ay, 6. aydaki saat 11:30 göz içi basınç değerlerinin karşılaştırılması	44
Grafik 4. Kontrol grubu ile glokom grubunun başlangıç, 3. ay, 6. aydaki saat 15:30 göz içi basınç değerlerinin karşılaştırılması	44
Grafik 5. Ortalama arteriyel basınç değerlerinin zamana göre değerlendirilmesi.....	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri	37
Tablo 2. Glokom grubunda retina sinir lifi ve görme alanı analizi parametrelerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 3. Kontrol grubunda retina sinir lifi ve görme alanı analizi parametrelerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 4. Glokom grubunda muayene bulguları başlangıç, 1. ay ve 3. ayda karşılaştırılması ..	40
Tablo 5. Kontrol grubunda muayene bulguları başlangıç, 1. ay ve 3. ayda karşılaştırılması ..	41
Tablo 6. Glokom grubunda muayene bulgularının başlangıç, 1. ay ve 6. ayda karşılaştırılması	42
Tablo 7. Kontrol grubunda muayene bulgularının başlangıç, 1. ay ve 6. ayda karşılaştırılması	42
Tablo 8. Glokomu olan ve olmayanlar arasında SKK parametresinin karşılaştırılması	45
Tablo 9. Glokom grubunda AD ve ACD'nin 3. ve 6. aydaki değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 10. Kontrol grubunda AD ve ACD'nin 3. ve 6. aydaki değerlerinin karşılaştırılması...	46
Tablo 11. Ortalama arteriyel basınç değerlerinin zamana göre incelenmesi	46

ÖZET

TELMİSARTANIN GÖZ İÇİ BASINÇ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Yıldırım Z., Kocatürk T., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Bu çalışmada, sistemik telmisartan kullanımının görme keskinliği (GK), göz içi basınç (GİB), retina sinir lifi tabakası (RSLT), retina gangliyon hücreleri (RGH), görme alanı (GA) ve ön segment parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Hipertansiyon ve mikroalbüminüri tanısıyla telmisartan başlanan, 33'ü glokomlu, 34'ü glokomsuz toplam 67 hastanın 134 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara tedavi öncesinde ve 3. ile 6. Aylarda ortalama arteriyel basınç (OAB), GK, diüurnal GİB ölçümü, çukurluk/disk oranı, RSLT ve RGH analizi, GA testi (Humphrey 24-2) ve optik biyometri uygulandı.

Bulgular: Her iki grupta OAB'de anlamlı düşüş izlendi ($p<0,001$). Glukom grubunda 6. ayda GK'da anlamlı azalma saptandı ($p=0,001$), RSLT ve RGH değerlerinde ise azalma eğilimi gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,053$; $p=0,076$). Görme alanı parametrelerinde ve GİB değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Telmisartan OAB'yi düşürmede etkili olsa da, GİB ve RSLT üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Glukom tedavisinde etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için topikal formları ile daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Glukom, göz içi basınç, , renin-anjiyotensin sistemi, retina sinir lifi, telmisartan

ABSTRACT

EFFECT OF TELMISARTAN ON INTRAOCULAR PRESSURE

Yıldırım Z., Kocatürk T., Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Specialization Thesis, Aydın, 2025.

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of systemic telmisartan use on visual acuity (VA), intraocular pressure (IOP), retinal nerve fiber layer (RNFL), retinal ganglion cells (RGC), visual field (VF) and anterior segment parameters.

Methods: A total of 134 eyes of 67 patients, 33 with glaucoma and 34 without glaucoma, who were started on telmisartan for hypertension and microalbuminuria were included in the study. Mean arterial pressure (MAP), VA, diurnal IOP measurement, cup-to-disc ratio, RNFL and RGC analysis, GA test (Humphrey 24-2) and optic biometry were performed before treatment and at 3 and 6 months.

Results: A significant decrease in MAP was observed in both groups ($p<0.001$). In the glaucoma group, there was a significant decrease in VA at 6 months ($p=0.001$), and a decreasing trend was observed in and RGC values, but not statistically significant ($p=0.053$; $p=0.076$). There was no significant difference between the groups in visual field parameters and IOP values ($p>0.05$).

Conclusion: Although telmisartan effectively lowers MAP, it did not show a significant effect on IOP or RNFL. Additional well-designed clinical studies using topical formulations are needed to clarify its potential role in glaucoma treatment.

Keywords: Glaucoma, intraocular pressure, renin–angiotensin system, retinal nerve fiber layer, telmisartan

1. GİRİŞ

Glokom, optik sinir başında çukurlaşma ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) hasarına yol açarak görme alanında (GA) kendine özgü kayıplara neden olan, ilerleyici ve kronik bir optik nöropatidir [1].

Glokom gelişiminde rol oynayan biyokimyasal ve fizyolojik mekanizmalar henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır, bu yıkıcı hastalığa karşı etkili tedavi yöntemleri geliştirmeyi güçleştirmektedir. Günümüzde glokom tedavisinde kanıtlanmış tek yöntem göz içi basıncının (GİB) düşürülmesidir [2, 3]. Mevcut medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinin yanı sıra, glokomun patofizyolojisine yönelik yeni tedavi yaklaşımlarına dair çalışmalar da devam etmektedir.

Son yıllarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), glokom patofizyolojisinde önemli bir faktör olarak dikkat çekmektedir [4]. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ana medyatörü olan anjiyotensin 2 (AT-2) damar düz kaslarının direkt kasılmasıyla arter basıncının (AB) yükseltilmesi, miyokardiyal kontraktilitenin artırılması, adrenal bezlerden aldosteron salınımının uyarılmasıyla su ve tuz retansiyonu, sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımının uyarılması, hücre büyüme ve çoğalmasının aktivasyonunu içeren etkilere sahiptir [5]. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin bileşenlerinin göz dokularında da bulunması, bu sistemin GİB'i ve hücre ölüm süreçlerini etkileyebileceğini düşündürmektedir [6].

Özellikle AT-2 retinal arteriyollerin daralması, siliyer cisim üzerindeki etkisi ve kollajen üretimine kadar çeşitli mekanizmalar aracılığıyla glokom gelişiminde rol oynayabilir. Bu nedenle RAAS'ın glokom üzerindeki etkilerini anlamak, yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir [4, 6-9].

Anjiyotensin 2 tip 1 reseptör blokerleri (ARB'ler), glokom için potansiyel tedaviler olarak araştırılan, sistemik hipertansiyon, diyabetik nefropati gibi farklı endikasyonlarda kullanılan ilaçlardır [10].

Bu çalışmada, ARB grubundan olan telmisartanın GİB, RSLT ve retina gangliyon hücreleri (RGH) üzerindeki potansiyel etkileri ele alınmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glokom

Glokom, optik sinir başında çukurlaşma ve ilerleyici atrofi, RGH dejenerasyonu ile karakterize, özel GA kayıpları oluşturan, tedavi edilmediği takdirde körlükle sonuçlanan kronik iskemik optik nöropatidir [11].

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünyada geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen nedeni olan glokom, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Epidemiyolojik çalışmalar, 2013 yılında 40 ila 80 yaşları arasındaki yaklaşık 64,3 milyon kişinin glokomdan etkilendiğini ve 2040 yılına kadar bu sayının 110 milyonu aşmasının tahmin edildiğini bildirmiştir [10]. Yaşlılık glokom için önemli bir risk faktörü olduğundan ve çoğu popülasyonda yaşam beklentileri arttığından, glokom prevalansının önümüzdeki yıllarda keskin bir şekilde artması beklenmektedir [12].

2.1.2. Patogenez

Glokomdaki optik disk (OD) çukurlaşması, diğer optik nöropatilerden farklı olarak RGH'nin aksonları dışında glial dokuda oluşması ile farklılık göstermektedir (Resim 1).



Resim 1. Optik disk fotoğrafı, ok işareti ile gösterilen optik disk "çukurluğu"

Göz içi basınç artışı glokomatöz hasarın major risk faktörlerinden birisidir. Fakat yapılan çalışmalarda glokomatöz optik sinir harabiyeti görülen olguların %20'sinde GİB'in normal değerlerin üzerinde olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle glokomatöz optik nöropatiyi tek bir nedenle izah etmek mümkün değildir. Bu konuda çeşitli teoriler ortaya atılmıştır.

Mekanik teori: İlk defa 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılan bu teoride yüksek GİB skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrozanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Lamina kribrozada delikler üst ve alt kutuplarda daha geniştir. Buradan geniş çaplı sinir lifleri geçer. Bu bölgede kollajen doku desteğinin daha az olması lamina kribrozanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına sebep olur. Bu distorsiyon lateral genikulat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye neden olur [13].

İskemik teori: Glokomatöz hasarın her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmaması ve GİB'in düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi GİB dışında bazı diğer faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Göz içi basıncına

bağlı olmayan bilinen başlıca faktörler; optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, vasküler direnç, sistemik hipotansiyon ve daha başka faktörlerde araştırılmaktadır [14].

Oküler kan akımı, perfüzyon basıncı (PB) ile doğru, vasküler rezistans ile ters orantılıdır. Retinal dokulardaki kan akımı santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik aktivasyondan bağımsızdır. Bu işlem “otoregülasyon” denilen lokal salgılanan nitrik oksit (NO), prostaglandinler (PG), endotelin ve RAAS ile idare edilir. Sağlıklı bir gözde otoregülasyon GİB 30-35 mmHg olana kadar normal bir şekilde sürer. Bu lokal faktörlerin başlıca üretim yeri kapiller endotel hücreleridir. Endotel hücreleri çeşitli trombosit ürünlerinin, otakoidlerin ve hormonların salınımına neden olurlar. Bunlar içerisinde endotelin-1, çok kuvvetli bir vazokonstriktör madde olup fosfolipaz C’yi aktive ederek hücre içi kalsiyumu (Ca) artırır. Bu da perisitlerin kasılmasına yol açarak periferik vasküler direnci artırır [15].

Sistemik hipotansiyon oküler kan akımını azaltan önemli bir diğer faktördür. Ortalama arteriyel basınçta ve noktürnal diyastolik AB’deki çok ciddi düşüşler PB’yi olumsuz yönde etkileyerek oküler kan akımını bozar ve glokomatöz optik nöropatiye yol açar [16].

Apoptozis: Genetik olarak programlanmış hücre ölümüdür. Hücre içinde oluşan endonükleazların kendi DNA’sını yok etmesi sonucu hücre ölür ve komşu hücreler tarafından fagosit edilir. Embriyoda RGH’ler aksonlardan iki kat daha fazladır. Fetüste apoptozis sonucu sayı yarıya iner. Doğumdan sonra sinir büyüme faktöründeki azalma nöronda apoptozis başlamasına neden olur. Retina gangliyon hücrelerinin büyüme faktörü lateral genikulat cisimden gelen nörotrofik faktördür. Bu faktörün lamina kribroza düzeyinde bloke olarak düzeyinin düşmesi apoptozisi başlatır.

Apoptozda nekrozdan farklı olarak inflamatuvar reaksiyon yoktur. Apoptozisin oluşumunu sağlayan nörotoksik ekzotoksinlerden biri olan glutamat, glokomlu olguların vitreusunda yüksek düzeyde saptanmıştır [17, 18]. Glutamat aktivasyonu sonucu N-Metil D-Aspartat (NMDA) salınımı artar. N-Metil D-Aspartat reseptörlerinin glutamat tarafından aktive edilmesi, hücreler için enerji kaynağı olan mitokondrilerde NO artışına ve mitokondride serbest radikal süperoksit anyonu ve peroksinitrit oluşumuna yol açar. Bu aktivasyon apoptozis olarak isimlendirilen inflamasyonsuz hücre ölümünün başlangıcıdır. Apoptozis normal ortamda planlanmış hücre ölümü iken glokomda erken aktive edilmiş olur. N-Metil D-Aspartat reseptörlerinin uyarılması Ca yükselmesine ve Ca bağımlı hücre içi enzim sisteminin çalışmasına neden olur. Hücre içi Ca, NO ve serbest radikallerin düzeyi artarak apoptotik hücre ölümü başlar. Yine yapılan çalışmalarda glokomlu olguların gangliyon hücre

düzeyinde immünglobulin birikimlerine rastlanması apoptotik retinal hücre ölümünü desteklemektedir [19, 20].

2.1.3. Risk Faktörleri

Göz içi basınç: Yükselmiş GİB, glokom için önemli bir risk faktörüdür; ancak primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı için gerekli bir kriter değildir. Büyük ölçekli, popülasyon temelli çalışmalar, Avrupa kökenli bireylerde ortalama GİB'in 15,5 mmHg olduğunu göstermektedir. Ancak, GİB'in normal dağılımı farklı ırk ve etnik gruplarda değişiklik göstermektedir. Bu bulgu, "normal" GİB aralığının, ortalamanın ± 2 standart sapması olarak tanımlanmasına neden olmuştur; bu da 10 ila 21 mmHg arasında bir değer aralığına karşılık gelir. Bu nedenle, 21 mmHg üzerindeki GİB geleneksel olarak "anormal" olarak tanımlanmıştır, ancak bu tanım bazı eksiklikler barındırmaktadır. Genel popülasyonda GİB dağılımının normal (Gaussiyeen) dağılım göstermediği, aksine yüksek değerlere doğru kaymış bir dağılım izlediği bilinmektedir. Bu nedenle, 22 mmHg ve üzerindeki GİB değerleri istatistiksel olarak her zaman anormal olarak kabul edilemeyebilir. Daha da önemlisi, glokomlu ve glokomsuz gözlerin GİB dağılım eğrileri büyük ölçüde örtüşmektedir. Bazı çalışmalara göre, optik siniri hasarı ve/veya GA kaybı olan bireylerin %30–50'si, başlangıçta 22 mmHg'nin altında GİB değerlerine sahiptir. Göz içi basınç, popülasyonda gözlemlenen tüm değer aralığında, PAAG için bir risk faktörüdür.

Göz içi basınç, 24 saatlik zaman dilimi içinde önemli ölçüde değişkenlik gösterebilir ve bazı glokomlu gözlerde GİB yükselmeleri yalnızca aralıklı olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle, poliklinik saatleri içinde alınan tek bir GİB ölçümü, zaman içerisindeki değişkenliği yansıtmakta yetersiz kalabilir. Göz içi basınçtaki geniş diüurnal dalgalanmaların, bazı çalışmalarda glokom progresyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmişken, bazı çalışmalarda bu ilişki doğrulanmamıştır. Bununla birlikte, GİB yüksekliği glokom progresyonu açısından güçlü bir risk faktörü olmaya devam etmektedir [21, 22].

Yaş: Gerek prevelans gerekse insidans oranları glokomun yaşla arttığını ortaya koymaktadır (2-4 kat). Kırk yaşın altında % 0,7 oranında gözlenirken, 60 yaş üzerinde % 4,8 oranında gözlenir [23].

Irk-etnik köken: Amerika Birleşik Devletleri'nde PAAG prevalansı, Afrika kökenli veya Hispanik etnik kökene sahip bireylerde, 3-4 kat daha fazladır. Glokomdan kaynaklanan

körlük, siyah bireylerde beyaz bireylere göre 4 kat daha yaygındır. Ek olarak, glokomun siyah hastalarda beyaz hastalara göre daha genç yaşta ve daha ileri bir aşamada teşhis edilme olasılığı daha yüksektir. Tek değişkenli bir analizde, oküler hipertansiyon (OHT) çalışmasında, OHT'si olan siyah hastalarda (bu çalışmada optik sinir veya GA anormallikleri yokluğunda GİB ≥ 24 mmHg olarak tanımlanmıştır) glokomun gelişme olasılığının, OHT'si olan beyaz hastalara göre % 59 daha fazla olduğunu bulmuştur [24].

Santral kornea kalınlığı ve kornea histerezi: İnce santral kornea kalınlığı (SKK), özellikle başlangıçta yüksek GİB'e sahip PAAG'li hastalarda hastalığın progresyonu açısından önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca, OHT'li bireylerde glokom gelişimi açısından da benzer şekilde risk teşkil etmektedir. Bu artmış risk, sadece Goldmann aplanasyon tonometresi ile yapılan ölçümlerde ince kornealı hastalarda GİB'in olduğundan düşük ölçülmesine bağlı değildir. Bu nedenle, GİB ölçümlerini SKK'ye göre düzeltme girişimleri mevcut kanıtlar tarafından desteklenmemektedir. İnce kornealar, hastalığa yatkınlık için bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Daha önce de belirtildiği gibi, siyahi bireylerin ortalama olarak beyaz bireylere kıyasla daha ince kornealara sahip olduğu bilinmektedir. Bu durum, etnik gruplar arasındaki glokom sonuçlarındaki farklılıklara katkıda bulunabilir. Ayrıca, korneal histerezi gibi korneal biyomekanik özelliklere ilişkin çalışmalar, bu ölçümler ile glokom progresyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir [25].

Miyopi: Popülasyona dayalı veriler, PAAG ve miyopi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Beaver Dam Göz Çalışmasında, 1 diyoptri (D) küresel eşdeğerinden daha büyük miyopi, glokom tanısı ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Rotterdam takip çalışmasında, 4 D'den büyük, yüksek miyopi 10 yıl boyunca glokom gelişimi için %2.3'lük bir oran ile ilişkilendirildi. Yüksek miyopinin (6 D küresel eşdeğerinden daha büyük), emetropik gözlere kıyasla glokom için %8'lik bir olasılık oranı sağladığı Pekin Göz Çalışmasında bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Blue Mountains Göz Çalışması (Avustralya), 3 D'den büyük miyopisi olan katılımcılar için %3.3'lük bir olasılık oranı buldu. Bununla birlikte, OHT çalışmasında miyopi ile glokoma ilerleme arasında bir ilişki gözlenmemiştir. PAAG ve miyopi birlikteliği, tanı ve tedaviyi çeşitli şekillerde zorlaştırabilir. Optik sinir başının değerlendirilmesi, özellikle eğik diskleri veya posterior stafilomları olan yüksek miyopisi gözlerde zordur. Ayrıca miyopik kırma kusuru, optik sinirin optik olarak küçülmesine neden olabilir ve bu da optik sinir değerlendirmesini daha karmaşık hale getirebilir. Miyopi ile ilişkili retina dejenerasyonu veya anormallikleri, glokomun neden olduğu GA anormalliklerinden ayırt edilmesini

zorlaştırabilir. Ek olarak ileri derecede miyop olan hastalar GA testlerini yapmakta zorluk çekebilir ve bu da GA anormalliklerinin yorumlanmasını zorlaştırabilir [26-28].

Hipermetropi: Hipermetropik gözlerin akut aç kapanması glomu geliştirme riskleri daha yüksek olsa da GİB'e duyarlılıkları daha düşüktür.

Diabet: Diyabetes mellitusun (DM) glom için bir risk faktörü olduğı ile ilgili kanıtların yorumlanması zordur. Çeşitli çalışmalarda, DM'li katılımcılarda PAAG riskinin arttığı bulundu. Bununla birlikte, Framingham Göz Çalışması ve Baltimore Göz Araştırmasına göre DM ile PAAG arasında bir ilişki bulunamadı. Ayrıca, büyük boylamsal popülasyon temelli çalışmalar olan Rotterdam Çalışması ve Barbados Göz Çalışması, DM'nin glom gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlamamıştır [29].

Hipertansiyon: Baltimore Göz Araştırması, sistemik hipertansiyonun genç (<65 yaş) bireylerde daha düşük glom riskiyle, ileri yaş grubundaki bireylerde ise daha yüksek glom riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmada öne sürülen hipoteze göre, genç hipertansif bireylerde optik sinir perfüzyonu daha iyi olabilirken, ilerleyen yaşla birlikte kronik hipertansiyonun optik sinir mikro sirkülasyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceğı ve bu durumun glomatöz optik nöropatiye yatkınlığı artırabileceğı belirtilmiştir [30].

Düşük oküler perfüzyon basıncı: Düşük oküler perfüzyon basıncının (OPB: Diyastolik AB + 1/3 sistolik AB - GİB olarak tanımlanır) glom gelişimi için bir risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Baltimore Göz Araştırması, en düşük OPB seviyesine sahip hastalarda glom prevalansında altı kat artış buldu. Düşük sistolik PB Erken Belirgin Glom Çalışmasında (Early Manifest Glaucoma Trial) glom ilerlemesi için bir risk faktörüydü. OPB kavramı gerçek oküler kan akışını basitleştirse de, merkezi sinir sistemi perfüzyonundaki otoregülasyon mekanizmaları da dahil olmak üzere çeşitli faktörler OPB ve glom arasındaki ilişkiyi ilgi çekici kılmaktadır [31].

2.2. Glomun Sınıflandırılması

Erişkin glom formları açık açılı ve kapalı açılı olarak sınıflandırılır. Açık açılı glomu aç kapanması glomundan ayırt etmek, terapötik açıdan esastır [30].

2.2.1. Açık Açılı

A. Primer Açık Açılı Glokom

1. Normal-Tansiyon Glokomu
2. Juvenil Açık Açılı Glokom

B. Sekonder Açık Açılı Glokom

1. Psödoeksfoliasyon Sendromu
2. Pigmenter Glokom
3. Travmatik Glokom

Açı resesyonu, travmatik hifema

4. Steroid İndüklemeli Glokom
5. İntraoküler Enflamasyonla İlişkili Glokom
6. Hemolitik Glokom

Hemoglobin yüklü makrofajların trabeküler ağda (TA) tıkanması

7. Hayalet Hücre Glokomu

Dejenere eritrositlerin TA'yı tıkaması

8. İntraoküler Tümörlerle İlişkili Glokom

Neoplastik hücreler, hücrel materyal, debris veya kan hücreleri akışı tıkıyor

9. Glokomatosiklitik Kriz (Posner-Schlossman Sendromu)

10. Fuchs Üveit Sendromu

11. Üveit-Glokom-Hifema Sendromu

12. Lens İlişkili

a. Fakolitik Glokom

Sızan lens proteinlerinin TA'yı tıkaması

b. Lens Partikül Glokomu

Cerrahi sonrası veya travma sonrası kalan lens materyali

c. Fakoantijenik Glokom

Cerrahi veya kazara lens travması sonrası enflamatuvar yanıt

13. Yükselmiş Episkleral Venöz Basınçla İlişkili Glokom

14. Sideroz ile İlişkili Glokom

15. Schwartz Sendromu

Retinadan ayrılmaya bağlı fotoreseptör dış segment salınımı nedeniyle GİB yükselmesi

16. Anti-VEGF Tedavisi ile İlişkili GİB Yükselmesi

2.2.2. Kapalı Açılı

A. Primer Açık Kapanması

1. Primer Açık Kapanma Şüphelisi

- GİB yükselmesi, periferik anterior sineşi (PAS) veya glokomatöz optik nöropati olmadan $\geq 180^\circ$ iridotrabeküler temas

2. Primer Açık Kapanması

- Glokomatöz optik nöropati olmadan $\geq 180^\circ$ iridotrabeküler temas ve/veya PAS ile GİB yükselmesi

3. Primer Açık Kapanma Glokomu

- GİB yükselmesi ve/veya PAS ve glokomatöz optik nöropati kanıtı ile $\geq 180^\circ$ iridotrabeküler temas

4. Akut Açık Kapanma Krizi

Semptomatik GİB yükselmesi ile kapalı açılı

5. Plato İris Konfigürasyonu

Pupil dilatasyonundan sonra GİB yükselmesi olmadan patent lazer periferik iridotomi sonrası kalıcı iridotrabeküler temas

6. Plato İris Sendromu

Pupil dilatasyonundan sonra GİB yükselmesi ile patent lazer periferik iridotomi sonrası kalıcı iridotrabeküler temas

B. Sekonder Açık Kapanma Glokomu

1. Pupiller Blok ile

a. Lens ile ilişkili

i. Fakomorfik

ii. Ektopiya Lentis

iii. Psödo fakik Pupiller Blok [özellikle ön kamara içi lens ile]

b. Afakik Pupiller Blok

c. Posterior Sineşi

2. Pupiller Blok Olmadan

a. Anterior Çekme Mekanizması

i. Neovasküler Glokom

ii. İridokorneal Endotelyal Sendrom

iii. Posterior Polimorföz Distrofi

iv. Enflamatuar Materyal Konsolidasyonu

v. Travmaya Bağlı Anterior Sineşi

b. Posterior İtme Mekanizması

i. Malign Glokom

ii. Üveal Efüzyon

iii. Siliyer Cismin Öne Rotasyonu: Santral retinal ven tıkanıklığı, skleral çökertme, panretinal fotokoagülasyon

iv. Fakomorfik

v. İris veya Siliyer Cisim Kistleri

vi. Kalıcı Fetal Damar Yapısı

vii. Prematüre Retinopatisi

2.2.3. Kombine Mekanizma Glokomu

Lazer iridotomi veya kristalin lensin çıkarılması ile aç ı kapanması için başarılı bir tedavi görmüş glokomatöz optik nöropatili bir gözün, PAS yokluğunda azalmış aköz çıkış ve yüksek GİB göstermeye devam ettiğ i durumu ifade eder. Bu terim, daha önce teş his edilmiş PAAG veya primer aç ı kapanması glokomu olan bir gözde glokomun ikincil nedenleri hastalık sürecinde rol oynadı ğ ında, örneğ in PAAG'li bir hastada santral retinal ven tıkanıklığı ve ardından neovasküler glokom geliş tiğ inde de kullanılabilir. Üveit ile ilişkili GİB yükselmesi, trabeküler ağ ın iltihaplanması, hücrelerin ve proteinin varlığı na bağ lı olarak aköz hümörün (AH) artmış viskozitesi, kortikosteroid kullanımı ve PAS varlığı gibi mekanizmaların bir kombinasyonuna bağ lı olarak ortaya çıkabilir [30].

2.3. Glokom Tanı Kriterleri

Glokomun kronik formları ağ ırsızdır ve semptomatik GA kusurları geç ortaya çıkar [32]. Oftalmolojik muayene ile erken teş his önem arz etmektedir. Sağ lıklı ve glokomatöz OD oftalmoskopik fotoğ rafları gösterilmiştir (Resim 2). Glokomatöz OD'de, nöroretinal çerç eve sağ lıklı OD'den daha incedir, optik çukurluk daha büyük ve derindir. Sağ lıklı OD, nöroretinal çerç eve en geniş kısmı alt bölgede, ardından üst bölge ve nazal bölge ve son olarak temporal bölge (ISNT kuralı olarak anılır) ile normal şek line sahiptir.



Resim 2. Glokomatöz optik disk (solda) ve sağ lıklı optik disk (sağ da) oftalmoskopik fotoğ rafları

Kronik glokom formları ağrısızdır, ölçülebilir GA kusurları glokomun erken bir aşamasında gelişmediğinden, etkilenen bireyler tarafından glokomun kendi kendine tespiti genellikle hastalığın geç evrelerinde gerçekleşir [33].

Glokomun saptanmasının temel dayanağı, optik sinir başı ve RSLT'nin incelenmesidir. Optik sinir başındaki glokomatöz değişiklikler arasında nöroretinal çerçeve kaybı, optik çanağın genişlemesi, optik kabın derinleşmesi (GİB normal veya normalaltı seviyelere düşürülürse kısmen geri döndürülebilir), RSLT'nin incelenmesi ve hastalığın ilerlemesinin belirtileri olan OD kanamaları, parapapiller beta bölgesinin gelişimi ve genişlemesi yer alır [32]. Bu değişiklikler, basit oftalmoskopi veya özellikle takip muayeneleri için yararlı olan spektral alanlı optik koherens tomografi (OKT) gibi görüntüleme teknikleriyle değerlendirilebilir [33, 34].

Tonometri, glokom tanı ve takibinin önemli bir parçasıdır, ancak GİB, hastalığın tanısında ana kriter olarak alınamamaktadır, çünkü birçok glokomlu hasta normal GİB ile başvurabilmektedir. GİB, değiştirilebilir birincil risk faktörüdür ve modülasyonu, glokom yönetiminin merkezinde yer alır, ancak oldukça zayıf bir tanı kriteridir. Tonometrik ölçümlerin SKK'ye ve kornea eğrilğine bağımlılığı dikkate alınmalıdır. Anormal derecede kalın korneası olan gözlerde, tonometri hatalı yüksek okumalar verir ve potansiyel olarak yanlış tanı konulmasına yol açar. Anormal derecede ince kornealı gözlerde, tonometrik ölçümler yanlış şekilde düşük ölçülmektedir. Bu sebeple daha az tanı konur. Santral kornea kalınlığı ve kornea eğrilği bu nedenle, tonometrik okumaların buna göre düzeltilmesi için bir kez ölçülmelidir.

Perimetrik GA muayenesi, glokomatöz optik sinir hasarının tanı ve takibinde ikinci tekniktir. Birçok optik sinir lifi, perimetrik kusurlar tespit edilmeden önce kaybedilebilir; bu nedenle, bu tekniğin tanısal kesinliği glokom evresiyle birlikte artar. Perimetri, psikofiziksel kusuru hasta tarafından yaşandığı şekliyle subjektif tanımlar, bu nedenle GA bozulmasını güvenilir bir şekilde tespit etmek için en az üç perimetrik inceleme gerekli olabilir. Diğer psikofiziksel testler (glokoma bağlı renk görme yetersizliğinin değerlendirilmesi, bozulmuş karanlık adaptasyonu, artan fotofobi ve azalmış kontrast duyarlılığı) hastanın görme kalitesi için önemlidir. Ancak bu yöntemler, bireyler arası yüksek değişkenlik nedeniyle rutin olarak ölçülmez. Güncel yöntem, yüzeysel ve derin retinal vasküler ağı ve özellikle peripapiller radyal vasküler ağı görselleştirmek için OKT anjiyografisinin uygulanmasıdır. Peripapiller radyal vasküler ağın değerlendirilmesi, diğer tanı yöntemlerinin çoğunun başarısız olduğu yüksek miyopik gözlerde glokomatöz optik nöropatinin tanı ve takibinde yardımcı olabilir.

Açık açılı glokom, anterior kamara açısının gonyoskopik muayenesi ile açılı kapanması glokomdan ayrılır. Kronik biçimindeki açılı kapanması glokomu, GA kusurları fark edilene kadar asemptomatik olabilir. Açılı kapanması glokomunun akut formunda, akut pupiller blok mevcuttur ve konjonktivada belirgin hiperemisi olan iltihaplı bir göz, korneal ödem, ortada reaktif olmayan bir pupilla, sıkı bir ön kamara ve yüksek GİB ile karakterizedir. Akut açılı kapanması glokomuna genellikle şiddetli göz ağrısı ve bulanık görme, ışıkların etrafında görülen haleler, bulantı ve kusma eşlik eder [34].

2.4. Glokomda Tıbbi Tedavi

Glokomun tedavisinde amaç GİB'i kontrol altına almak, görme keskinliği (GK), GA kaybını önlemektir. Göz içi basınç yüksekliği ile birlikte optik sinir başında çukurlaşma ve GA kaybı olan olgularda tedavi hemen başlanmalıdır. Tıbbi tedaviye rağmen ilerleme bazen devam edebilir. Ancak tıbbi tedavi ile GİB'i kontrol altına alınan olguların optik sinir başında çukurlaşma ve GA kaybı daha azdır [35].

Hedef basınç, hasarın meydana geldiği düşünülen GİB seviyesine ve bu hasarın ciddiyetine bağlı olarak her göz için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hastanın yaşam beklentisi, OD kanama öyküsü, ince bir kornea ve ailede glokoma bağlı ciddi görme kaybı öyküsü gibi riskler GİB'i daha düşük seviyelere hedeflemeyi gerektirebilir.

Kanıtlar, optik sinir hasar ciddiyetinin, hastalığın ilerleme olasılığını artırabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, hastalık ilk başvuruda ne kadar ileri seviyede ise, görme kaybı riskini en aza indirmek için gereken hedef basınç o kadar düşük olacaktır. Ayrıca ciddi görme kaybı mevcutsa, daha fazla hasarın RGH kaybı, görsel işlev ve yaşam kalitesi üzerinde orantısız olarak daha büyük bir etkiye sahip olması muhtemeldir. Hedef GİB oluşturmak, glokom yönetim sanatının bir parçası olsa da birçok farklı yaklaşım kullanılabilir. Ek olarak, sadece bir hedef basınç oluşturmak ve buna ulaşmak genellikle uzun zaman alır ve birçok tedavi düzenlemesi gerektirir.

Bazı hastalarda GİB hedef basıncın altına düşmesine rağmen hastalık progresyonu meydana gelebilir [36]. İlerleme kabul edilemez bir hızda gerçekleşirse, hedef basıncın aşağı doğru revize edilmesi gerekir.

2.4.1. Başlangıç Hedef Basıncı

1. Oküler Hipertansiyon (normal GA ve OD)

Hedef Basıncı: <25 mmHg ve başlangıç değerinin %20 altında (eğer tedavi edilme kararı verilirse).

2. Hafif Glokom Hasarı (normal GA ile OD hasarı)

Hedef Basıncı: <21 mmHg ve başlangıç değerinin %25 altında.

3. Orta Derece Glokom Hasarı (merkezi 10° dışındaki bir yarı alanda GA hasarı)

Hedef Basıncı: <18 mmHg ve başlangıç değerinin %30 altında.

4. Şiddetli Glokom Hasarı (her iki yarı alanda ve/veya merkezi 10° etkileyen GA hasarı)

Hedef Basıncı: <15 mmHg ve başlangıç değerinin %30 altında.

2.4.1.1. Hedef Basıncın Düşürülmesini Gerektiren Risk Faktörleri:

- 1-Optik disk hemorajisi varlığı
- 2-Santral kornea kalınlığının ince olması
- 3-Diğer gözde glokomda hızlı progresyon veya şiddetli görme kaybı öyküsü
- 4-Glokom nedeniyle ailede görme kaybı öyküsü
- 5-Glokom hasarının erken yaşta başlaması

2.4.1.2. Hedef Basıncın Yükseltilmesini Sağlayabilecek Faktörler:

- 1-Azalmış yaşam beklentisi veya diğer komorbiditeler
- 2-Stabil veya yavaş ilerleyen glokomatöz hasar öyküsü
- 3-Santral kornea kalınlığının fazla olması

2.4.2. Parasempatometik İlaçlar (Kolinergikler)

Glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Asetilkolin benzeri etki gösterirler. Siliyer kastaki muskarinik reseptörleri uyararak miyozis yaparlar. Böylece iris gerilir ve iris dokusunun hacmi azalır. Bu da TA'nın açılmasını sağlar. Aköz hümanın dışı akım miktarını arttırarak GİB'i azaltırlar. Başlangıç değerine göre GİB'i %10-20 oranında düşürürler [37].

Parasempatometik ilaçlar direkt ve indirekt etkili olarak ikiye ayrılır [38]:

1) Direkt Etkililer: Asetilkolin, asiklidin, pilokarpin, karbakol bu grupta yer alan ilaçlardır. Muskarinik reseptörleri direkt uyararak etki ederler.

Pilokarpin: En çok kullanılan direkt etkili parasempatometiktir. Aynı zamanda bir alkaloiddir. Göz damlası ve pomad formlarında %2'den %4'e kadar değişen konsantrasyonlarda bulunur. Uygulamadan 30 dakika sonra GİB düşmeye başlar. Günde 4 kez kullanılmaktadır. Aköz dışı akımını arttırarak etki eder.

Karbakol: Pilokarpine benzer etki gösterir ancak GİB'i düşürmede daha etkindir. %1.5 ile %3 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Yan etkileri pilokarpinden daha fazla olduğundan pek tercih edilmez [39].

2) İndirekt etkililer: Sinir-kas kavşağında kolinesterazı inhibe ederek asetilkolini arttırırlar. Fizostigmin, ekotiyofat, demakaryum bu grupta yer alan ilaçlardır. Etki sürelerinin uzun olması ve yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle pek tercih edilmezler [39].

2.4.3. Sempatometik İlaçlar

1) Adrenergik Agonistler

A) Nonselektif Adrenergik Agonistler

Nonselektif adrenergik agonistler olan epinefrin (adrenalin) ve epinefrinin bir ön ilacı olan dipivefrin, AH üretimini azaltır, üveoskleral dışı akışı artırır ve konvansiyonel dışı akış miktarını iyileştirir. Ancak, her ikisi de büyük ölçüde diğer ilaç sınıfları tarafından geçilmiş olup, yerel yan etkilerin sıkça görülmesi nedeniyle glokom tedavisinde nadiren kullanılmaktadır.

B) Alfa 2-Selektif Adrenerjik Agonistler

Etki Mekanizması

Alfa 2-selektif agonistler, esas olarak AH üretimini azaltarak GİB düşüşü sağlar. Siliyer epitelyumda bulunan $\alpha 2$ -adrenoseptör, inhibitör bir G proteini ile bağlıdır. Bu adrenoseptör katekolaminler veya farmakolojik olarak aktif $\alpha 2$ -agonistler tarafından bağlandığında, hücre içi bir kaskad adenilat siklaz aktivitesinin ve hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonunun azalmasına yol açar ve sonuçta AH üretim hızının azalmasına neden olur. Alternatif veya tamamlayıcı bir mekanizma olarak, ön segment vazokonstriksiyonu ve siliyer cisme kan akışının azalması da AH üretimini azaltabilir. Uzun süreli tedavi sonrasında, selektif $\alpha 2$ -adrenerjik agonist brimonidin ile artmış üveoskleral dışa akış gözlenmiştir, ancak apraklonidin ile bu durum görülmemiştir. Brimonidin ile üveoskleral dışa akışın nasıl arttığı belirsizdir, ancak kanıtlar siliyer düz kas hücrelerinin gevşemesine işaret etmektedir. Beta-blokerlerde olduğu gibi, $\alpha 2$ -selektif agonistlerin sistemik Emilimi küçük de olsa bir çapraz etkiye yol açabilir.

Mevcut Ajanlar ve Dozlama Sıklığı

Brimonidin tartarat, en yaygın kullanılan $\alpha 2$ -adrenerjik agonisttir. Apraklonidin hidroklorür (para-aminoklonidin), bir $\alpha 2$ -adrenerjik agonist ve klonidin türevi olup, taşıfilaksi ve blefarokonjonktivit gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları nedeniyle uzun süreli tedavide nadiren kullanılır. Apraklonidin, genellikle lazer iridotomi, lazer trabeküloplasti, Nd:YAG lazer kapsülotomi ve katarakt ekstraksiyonundan sonra meydana gelebilecek akut GİB artışlarını azaltmak için perioperatif olarak kullanılır. Brimonidin de benzer şekilde perioperatif olarak etkilidir.

Taşıfilaksi, apraklonidine göre brimonidinde daha az belirgindir. Brimonidinin maksimum GİB düşüşü, doz sonrası 2 saatte yaklaşık %26 olup, nonselektif beta-blokerler ile elde edilen düşüşle karşılaştırılabilir. Selektif beta-bloker betaksololden daha üstündür. Ancak, doz sonrası 12. saatte GİB düşüşü sadece %14-15 olup, nonselektif beta-blokerlerle elde edilen düşüşten daha azdır. Çalışmalar, brimonidinin gece GİB'i düşürmediğini göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde günde 3 kez tedavi için onaylanmış olmasına rağmen, brimonidin genellikle günde 2 kez kullanılır.

Yan Etkiler

Brimonidin ile alerjik reaksiyonların (örneğin, foliküler konjonktivit ve kontakt blefarodermatit) insidansı, apraklonidine göre daha düşüktür. Bu, doz bağımlı bir gecikmiş tip

aşırı duyarlılık reaksiyonudur ve benzalkonyum klorür (BAK) ile korunan brimonidin tartarat %0.2 için yaklaşık %15 ve sodyum klorit (Purite) ile korunan brimonidin tartarat %0.15 için yaklaşık %10 bir yıllık insidansa sahiptir. Alerji insidansı bir yıldan sonra artmaya devam eder. Apraklonidine bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda brimonidine çapraz duyarlılık minimaldir. Ancak, lokal yan etkiler nedeniyle brimonidine karşı uzun süreli toleranssızlık insidansı yüksektir (> %20). Granümatöz ön üveit nadirdir, ancak brimonidin kullanımı ile ilişkili olarak bildirilmiştir.

Alfa 2-selektif agonistler, bazı α 1-bağlanma aktivitesine sahiptir. Alfa 1-adrenerjik agonistlerin oküler etkileri arasında konjonktival vazokonstriksiyon, pupiller dilatasyon ve göz kapağı retraksiyonu bulunur. Apraklonidin, brimonidine göre α 1-reseptörlere çok daha yüksek bir afinitesi olduğundan, bu etkileri üretme olasılığı daha yüksektir. Bazı hastalarda, apraklonidin midriyazis yaparken, brimonidin genellikle miyozis yapar.

Alfa 2-selektif agonistlerin sistemik yan etkileri arasında, klonidin benzeri merkezi sinir sistemi (MSS) aktivitesi tarafından aracılık edilen ağız kuruluğu ve letarji bulunur. Bu ilaçları alan hastalara, punktal oklüzyon uygulamaları önerilmelidir. Brimonidin, ilaç dağılım hacminin daha düşük olması ve ilacın artmış MSS penetrasyonu nedeniyle, MSS depresyonu, apne, bradikardi ve hipotansiyon riski nedeniyle bebekler ve küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar, apraklonidin ve brimonidinin metabolizmasını engelleyebilir, bu da istenmeyen etkilere yol açabilir.

2.4.4. Beta-Adrenerjik Antagonistler

Etki Mekanizması

Topikal beta-adrenerjik antagonistler, yaygın olarak β -blokerler olarak bilinir, glokom gibi durumların tedavisinde GİB'i düşürmek için kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar, gözün siliyer epitelyumunda bulunan cAMP üretimini engelleyerek etki gösterirler. Bu inhibisyon, AH salgısının %20 ila %50 oranında azalmasına yol açar. Sonuçta, GİB'te %20 ila %30 oranında düşüş sağlar.

Sağlıklı gözlerde β -bloker uygulaması, AH salgısının azalmasına ve dolayısıyla GİB'in düşmesine neden olur. Ancak, bu durumla birlikte AH dışa akış miktarında da bir azalma meydana gelir. Bu da GİB düşüşün büyüklüğünü hafifletebilir.

Mevcut Ajanlar ve Dozlama Sıklığı

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, glokom tedavisi için onaylanmış 5 topikal beta-adrenerjik antagonisti bulunmaktadır;

(1) betaksolol, (2) kartelolol, (3) levobunolol, (4) metipranolol ve (5) timolol.

Betaksolol, tek topikal beta1-selektif antagonisti olup, GİB'i düşürmede diğerlerinden daha az etkilidir ki bu ajanlar non-selektif beta-adrenerjik antagonistlerdir. Çoğu beta-bloker, günde 2 kez uygulama için onaylanmıştır. Birçok durumda, non-selektif ajanlar günde 1 kez kullanılabilir. Genellikle, sabahın erken saatlerinde doz alımı tercih edilir, çünkü sabah erken saatlerdeki basınç artışını etkili bir şekilde azaltırken, uyku sırasında sistemik hipotansiyon riskini minimize eder. Birçok non-selektif β -bloker, birden fazla konsantrasyonda mevcuttur. Klinik deneyimler, birçok hastada timolol maleat %0.25'in, timolol maleat %0.5 kadar etkili olduğunu göstermiştir.

Topikal β -blokerlerle tedavi edilen hastaların yaklaşık %10-20'sinde GİB anlamlı şekilde düşmez. Sistemik olarak orta veya yüksek doz β -bloker tedavisi almakta olan hastalarda, topikal β -blokerlerin tedaviye eklenmesi, GİB'de sınırlı düzeyde ek bir azalma ile sonuçlanabilir.

Beta-blokerlerin uzun süreli kullanımı, reseptör up-regülasyonu nedeniyle taşıfilaksiye yol açabilir. Trabeküler ağda meydana gelen fizyolojik değişiklikler, azalan GİB ve AH akış hızı sonucu ortaya çıkabilir, bu da dışa akış miktarının azalmasına yol açar. Dışa akış miktarındaki ve GİB'deki azalmanın altında yatan hastalık süreci, tedavi süresince kötüleşebilir.

Yan Etkiler

Topikal β -blokerler, spesifik kontrendikasyonları olmayan bireylerde genellikle çok iyi tolere edilirler. Nazolakrimal drenaj sistemi yoluyla ve ilk geçiş karaciğer metabolizmasının olmaması nedeniyle topikal ilaçlardan plazma ilaç seviyeleri, sistemik uygulama ile elde edilen seviyelere yaklaşabilir. Ancak, topikal ilaçların jel formunda uygulanması, sistemik emilimi ve plazma konsantrasyonlarını azaltır. Puntal oklüzyon da sistemik emilimi azaltır.

Beta-adrenerjik antagonistlerin sistemik yan etkileri arasında bronkospazm, bradikardi, artmış kalp bloğu, sistemik hipotansiyon, azalmış egzersiz toleransı ve MSS depresyonu bulunur. Diyabetes mellitus hastaları, azalmış glukoz toleransı ve hipoglisemik belirtilerini maskelenmesini yaşayabilirler. Ayrıca, oftalmik β -blokerlerin ani kesilmesi, hipertiroidizm semptomlarını şiddetlendirebilir.

Bir β -bloker reçete edilmeden önce, klinisyen hastanın astım öyküsü olup olmadığını sormalıdır, çünkü beta-blokerler bazı hastalarda ciddi, yaşamı tehdit eden bronkospazmı tetikleyebilir. Beta2-reseptörler bronşiyal düz kas hücrelerinde bulunur ve bunların inhibisyonu, hassas bireylerde bronkospazma yol açar. Betaksolol, beta1-selektif antagonisti olduğundan, astım hastalarında non-selektif β -blokerlerden daha güvenlidir. Ayrıca, betaksololun depresyona neden olma olasılığı daha düşüktür.

Topikal bir β -blokerle tedaviye başlanmadan önce, hastanın nabızı ölçülmeli; nabız düşükse veya birinci derece kalp bloğu varsa β -bloker verilmemelidir. Topikal β -blokerlerin uygulanması, miyastenia gravis belirtileri ve semptomlarının gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ve bu hastalarda kullanımı durumu kötüleştirebilir. Bu durumun mekanizması belirsizdir.

Diğer β -bloker yan etkileri arasında letarji, ruh hali değişiklikleri, depresyon, mental değişiklikler, baş dönmesi, bayılma, görme bozuklukları, korneal anestezi, noktasal keratit, alerji, empotans, azalmış libido ve serum lipidlerinde değişiklikler bulunur. Çocuklarda, sistemik seviyelerin nispeten yüksek olması nedeniyle β -blokerler dikkatli kullanılmalıdır [30].

2.4.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Etki Mekanizması

Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ), siliyer epitelyum karbonik anhidraz (KA) aktivitesini inhibe ederek AH üretimini azaltır. Sistemik KAİ tedavisi, böbrek metabolik asidozu sonucunda AH oluşumunu daha da azaltabilir, bu da siliyer epiteldeki Na^+ , K^+ -ATPaz aktivitesini azaltabilir. Karbonik anhidraz enzimi, korneal endotel, iris, retinal pigment epiteli, eritrositler, beyin koroid pleksusunu kaplayan epitel hücreleri ve böbrek gibi birçok dokuda bulunur. Aköz üretimini azaltmak ve GİB'i düşürmek için siliyer epiteldeki enzim aktivitesinin %90'ından fazlasının inhibe edilmesi gereklidir [24].

Mevcut Ajanlar ve Dozlama Sıklığı

Topikal KAI ajanları, dorzolamid ve brinzolamid, yüksek GİB'in uzun süreli tedavisi için mevcuttur ve sistemik KAI'lerden daha az sistemik yan etki ile ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, bu ajanlar şu anda günde 3 kez kullanım için onaylanmıştır, ancak çoğu klinisyen bunları birçok hastada günde 2 kez kullanım için reçete etmektedir. Günde 3 kez kullanımı, daha fazla GİB azalması sağlar. Tam ve uygun doz sıklığında oral KAI alan hastalarda, topikal KAI eklemenin bir avantajı yoktur.

Sistemik KAI'ler oral veya intravenöz olarak verilebilir ve yüksek GİB ile başvuran hastalarda veya ameliyat yapılana kadar geçici bir önlem olarak kullanılabilir. Oral KAI'ler uygulamadan sonraki 1 saat içinde etki etmeye başlar, 2-4 saat içinde maksimum etki gösterirken, intravenöz KAI'ler 15 dakika içinde etki etmeye başlar. En sık kullanılan oral KAI'ler asetazolamid ve metazolamiddir. Metazolamid daha uzun etki süresine sahiptir ve serum proteinine asetazolamiden daha az bağlanır. Bununla birlikte, asetazolamiden daha az etkilidir. Metazolamid ve sürekli salınlı asetazolamid, sistemik KAI'ler arasında en iyi tolere edilenlerdir. Metazolamid karaciğer tarafından metabolize edilir.

Metabolize edilmeyen asetazolamid, böbrek tarafından atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli ve ayarlanmış bir dozda kullanılmalıdır. Oral KAI'leri önemli yan etkileri olan güçlü ilaçlar olduğundan, GİB'i kabul edilebilir bir aralığa düşüren en düşük doz kullanılmalıdır. Metazolamid günde 2 veya 3 kez verilen 25-50 mg kadar düşük dozlarda etkilidir. Asetazolamidin sürekli salınlı formülasyonları, standart formülasyonundan daha az yan etkiye sahip olabilir. Asetazolamidin tipik yetişkin dozu, standart formülasyonlar için günde 4 kez 250 mg veya sürekli salınlı formülasyon için günde 2 kez 500 mg'dır

Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Topikal KAI'lerin yaygın yan etkileri arasında tat bozukluğu, bulanık görme, yanma ve noktasal keratopati bulunur. Birçok topikal ilaç damlatma sırasında yanmaya neden olsa da molekülün fizyolojik pH seviyelerinde düşük çözünürlüğü nedeniyle düşük pH'ta formüle edilmiş bir çözelti olan dorzolamid ile yaygın ve daha yoğundur. Bir süspansiyon olan brinzolamid, gözyaşı film tabakasında beyaz birikintilere neden olabilir. Endotel hücre fonksiyonu bozulmuş gözler de bu ilaçlardan herhangi birinin kullanımı ile kornea dekompanse riski gelişebilir. Sistemik KAI tedavisinin yan etkileri doza bağlıdır ve esas olarak ortaya çıkan metabolik asidoz tarafından yönlendirilir. Birçok hasta el veya ayak parmaklarında parestezi, enerji kaybı, iştahsızlık, kilo kaybı yaşayabilir. Özellikle gazlı

içeceklerle şiddetli zihinsel depresyon, karın rahatsızlığı, ishal, libido kaybı, iktidarsızlık ve tat bozukluğu da ortaya çıkabilir. Orak hücre anemisi olan hastalar orak hücre krizi riski altındadır. Kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat böbrek taşı oluşma riski artar. Metazolamid daha az asidoza neden olduğundan, nefrolitiazise neden olma olasılığı asetazolamiddenden daha düşüktür [40].

2.4.6. Hiperozmotik Ajanlar

Kan ve vitreus arasında bir ozmotik gradiyent farkı oluşturup vitreustan sıvı çekerek GİB'i düşürürler. Özellikle GİB'in kısa sürede düşürölmesi gereken akut açđ kapanması glokomu gibi durumlarda tercih edilirler. Vitreus dehidratasyonu iris-lens diyaframını geriye doğru çekerek ön kamarayı derinleştirir ve açđı açar.

Gliserol: Günde 1-1.5 g/kg şeklinde oral yoldan uygulanır. 30 dk içerisinde etkisi başlar ve 2-3 saat sürer. %50'lik solüsyonlar şeklindedir. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve vertigo yapabilir. DM'li hastalarda kullanımı sakıncalıdır.

İzosorbid: Günde 1-1.5 g/kg şeklinde oral yoldan kullanılır. Kalori değeri olmadığı için DM'lilerde kullanılabilir. Daha yavaş GİB düşüşü sağlar. Kalp yetmezliği yapabilir.

Mannitol: %20'lik konsantrasyonları 2-5 mg/kg dozunda intravenöz olarak kullanılır. Etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar ve 6 saat kadar sürer. Hızlı etkilidir. En çok tercih edilen hiperozmolar ajandır. Dehidratasyon en önemli yan etkisidir.

Üre: Günde 0.5-2 g/kg olarak intravenöz uygulanır. Hızlı etkilidir ve kalori değeri yoktur. Metabolize olmadan atılır. Tromboflebit yapabilir [41].

2.4.7. Prostaglandin Analogları

Etki Mekanizması

Göz içi basıncı düşürücü PG analogları, korneayı geçtikten sonra korneal esteraz tarafından hidrolize edilerek biyolojik olarak aktif hale gelen ön ilaçlardır.

Bu ilaçlar, AH üveoskleral yol ile dışa akışını artırarak ve çıkış direncini azaltarak GİB'i düşürür. Göz içi basıncı düşürücü PG analoglarının, en önemlisi PG F2 α olmak üzere

çeşitli PG reseptörlerine bağlandığı düşünülmektedir. Bu bağlanma, matriks metalloproteinazların aktivasyonuna yol açan bir olaylar zincirini tetikler. Bu da, siliyer cisim, TA ve muhtemelen skleral ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesine neden olarak bu dokular üzerinden AH akış hızının artmasını sağlar. Topikal PG analogu tedavisi, siliyer cisimdeki kas lifleri arasında daha fazla boşluk oluşmasına yol açar ve bu bölge üveoskleral akışın birincil yeri olarak kabul edilir.

Mevcut Ajanlar ve Dozlama Sıklığı

Şu anda klinik olarak yaygın şekilde kullanılan 5 PG analogu bulunmaktadır:

(1) latanoprost, (2) travoprost, (3) bimatoprost, (4) tafluprost ve (5) latanoprostene bunod.

Bu ajanlar, GİB'i %25–33 oranında düşürür. Tafluprost, latanoprosttan biraz daha az etkili görünmektedir

Latanoprostene bunod, ortalama gündüz GİB'ini %32 oranında düşürür ve NO salan bir PGF2 α analogu olması bakımından benzersizdir. Nitrik oksitin, trabeküler akış miktarını artırdığı ve klinik çalışmada latanoprosttan 1 mmHg GİB düşürme avantajı sağladığı düşünülmektedir.

Prostaglandin analogları günde 1 kez kullanılır ve günde 2 kez kullanıldığında daha az etkilidir. Bazı hastalar bu sınıftaki bir ajana diğerinden daha iyi yanıt verebileceğinden, 4–6 haftalık bir deneme sonrasında ilaç değiştirmek bazen faydalı olabilir.

Yan Etkiler

Bu ilaç sınıfına özgü bir yan etki, melanositlerde melanozom sayısının artması sonucu iris ve perioküler derinin koyulaşmasıdır; bu artış melanosit proliferasyonu olmadan gerçekleşir. Artan iris pigmentasyonu kalıcıdır ve bu etkinin sıklığı, temel iris rengine bağlıdır. Yayınlanmış verilerin çoğu latanoprost ile ilgilidir ve 5 yıllık kullanım sonrasında %33'e kadar bir risk öngörülmektedir. Özellikle, yeşil-kahverengi irise sahip kişilerin %79'una ve ela irise sahip kişilerin %85'ine kadar etkileneceği, mavi irise sahip kişilerin ise %8'inin etkileneceği öne sürülmektedir. Artan iris veya perioküler deri pigmentasyonunun melanom gibi hastalıklarla ilişkili olduğuna dair bir kanıt yoktur.

Topikal PG analogu kullanımına bağlı olarak bildirilen diğer yan etkiler arasında konjonktival hiperemi, daha yaygın olarak bimatoprost ve travoprost ile hipertrikoz, trikiazis ve distikiazis bulunur. Bu etkiler, ilaç kesildiğinde geri dönebilir.

Prostaglandin analogu göz damlası kullanımı ayrıca PG ile ilişkili periorbitopati gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu, üst göz kapağı sulkusunun derinleşmesi, üst göz kapağı pitozu, enoftalmi, alt skleranın görünmesi ve muhtemelen sıkı bir orbital yapı gibi anormalliklerin bir kompleksidir. Bu anormalliklerin periorbital yağ atrofisi sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu periorbitopatinin geri dönüşümlü olup olmadığı henüz net değildir [42].

2.5. Gözde Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) araştırmalarının kökenleri, Fin bilim insanı Robert Tigerstedt ve İsveçli öğrencisi Per Bergman'ın bir böbrek özünü incelerken AB yükselten bir madde, daha sonra renin olarak adlandırıldığını tespit ettikleri 1898 yılına kadar uzanmaktadır [43].

Renin, oldukça spesifik bir aspartil proteazdır; bilinen tek substratı olan anjiyotensinojeni anjiyotensin-1'e (AT-1) hidrolize ederek RAAS kaskadını aktive eder [44]. Renin, prorenin adı verilen inaktif bir formda sentezlenir. Renin ve daha az aktif formu olan prorenin, prorenin reseptörü (PRR) aracılığıyla vazokonstriktif etkilere aracılık edebilir [45].

Anijiotensin tip 1, genellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin 2 (AT-2) gibi daha küçük peptitlere parçalanır [46]. Anijiotensin 2, vazokonstriksiyon, fibrozis ve inflamasyon gibi fizyolojik etkilerini G-protein bağlı anjiyotensin tip 1 reseptörü (AT-1R) aracılığıyla uygulayan vazoaktif bir peptittir [47]. Anijiotensin 2 tip 1 reseptör blokerleri (ARB) ana reseptörü AT-1R'yi bloke ederek AT-2'nin vazokonstriktif etkilerini önler [48].

Bir mineralokortikoid hormon olan aldosteron, RAAS kaskadının son ürünüdür [49]. Salgılandıktan sonra aldosteron, mineralokortikoid reseptörü (MR) aracılığıyla sodyum (Na) ve sıvı homeostazı üzerinde etkilerini gösterir. AT-2 ile birlikte aldosteron, fibrozisi, inflamasyonu, hücre çoğalmasını, neovaskülarizasyonu ve oksidatif stresi uyarır [50](Şekil 1).

2.5.1. Anjiyotensin 2 Bağımlı Sinyal Yolları

Dolaşımdaki RAAS bileşenleri oküler hücelere giremezler, ancak Milenkovic ve arkadaşları, farelere sistemik AT-2 infüzyonunun böbrekte renin ekspresyonunu azalttığını ve hem retina pigment epiteli (RPE) hücrelerinde hem de nöronal retinada renin mRNA seviyelerini düşürdüğünü bulmuşlardır. Bunun aksine, sistemik ACE inhibitörleri uygulanması, RPE'de renin ekspresyonunu 20 kat artırmıştır. Bu durum, dolaşımdaki RAAS'ın oküler RAAS'ı modüle edebileceğini önermektedir [53].

Oküler dokularda, AT-2 yerel üretimden veya sistemik dolaşımdan gelerek oküler fizyolojiyi modüle eder. Anjiyotensin-2, klasik enzim ACE tarafından üretilir ve ayrıca gözde de ifade edilen kimaz gibi ACE-bağımsız yollarla katalize edilir [54]. Fizyolojik olarak, AT-2 retinal vazokonstriksiyonda önemli bir rol oynar ve glial hücre ve sinir fonksiyonunu düzenler [55]. Ek olarak, son zamanlarda gözde ACE-2 de bulunmuştur. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri tip 2, AT-1'i, AT-1-9'a ve AT-2'yi, AT-1-7'ye katalize edebilir ve bu bileşikler AT-2'ye karşıt etkiler gösterir [56].

Anjiyotensin 1-7, esas olarak, ilk olarak fare böbreğinde bulunan mas proto-onkogen tarafından kodlanan, G-protein bağlantılı bir reseptör olan MasR aracılığıyla etki eder. Mas reseptörü, AT-1R'ye karşıt olarak vazodilatasyon, antiproliferasyon, antifibrozisi indükler ve sıvı hacmi homeostazında rol oynar. Mas reseptörü, özellikle retina ve siliyer cisimde olmak üzere oküler dokularda da bulunur [57].

Gözde, AT-2, Gq proteini ile ilişkili bir G-protein bağlı reseptör olan AT-1R'yi aktive eder ve bu da inositol-1,4,5-trifosfat (IP-3)/Ca²⁺ ve diasilgliserol/protein kinaz-C (DAG/PKC) sinyal yolağı süreçlerini tetikler. Bu durum, endoplazmik retikulumdan IP-3 reseptörü aracılığıyla ve RPE hücrelerinde bulunan geçici reseptör potansiyeli-V2 kanalları yoluyla geçici olarak Ca²⁺ salınımı ile hücre içi Ca²⁺ düzeylerini artırır [57, 58].

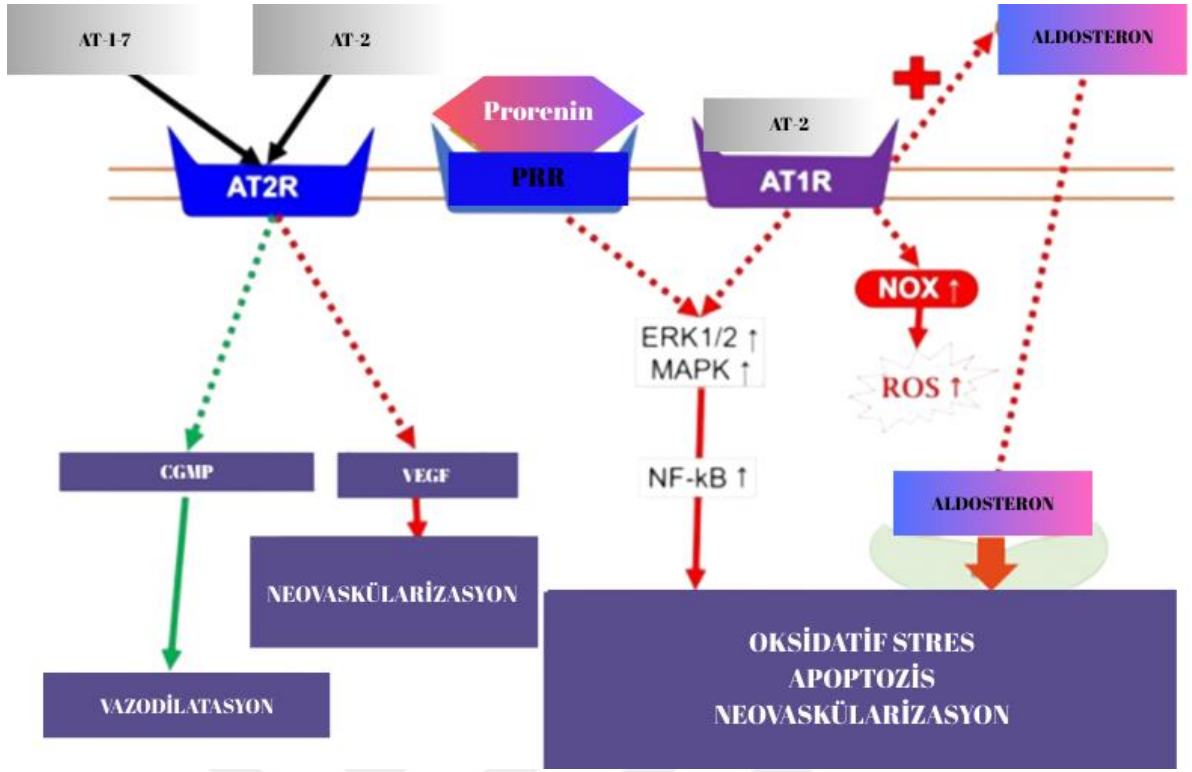
Anjiyotensin-2, AT-1R aracılı IP-3/DAG sinyal yolağı süreçleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz (ERK), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), nükleer faktör-kappa B (NF-kB), hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), dönüştürücü büyüme faktörü b1 (TGF-β1), nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz ve ileri glikasyon son ürünleri gibi inflamatuvar ve anjiyogenik moleküllerin üretimini artırır. Bu moleküller, hücre içi sinyalizasyonun ve hücrel büyümenin bozulmasına katkıda bulunur, bu da RAAS'ın, özellikle AT-2/AT-1R

sinyalizasyonunun sadece kardiyorenal fizyolojinin bir düzenleyicisi olmadığını, aynı zamanda inflamatuvar ve oküler fizyolojiyi de düzenlediğini gösterir [58].

2.5.2. Anjiyotensin-2 Bağımsız Sinyal Yolları

Anjiyotensin tip 1 reseptörünün yanı sıra, PRR de AB'yi ve hücre fonksiyonlarını düzenler. Bu düzenleme proliferasyon, anjiyogenez, inflamasyon ve büyüme faktörü uyarılmasını içerir. Prorenin reseptörü, renin ve proreni bağlayarak reninin katalitik verimliliğini artırır ve prorenin prosegmentlerinin geleneksel proteolizisi olmadan PRR'yi aktive eder. Bu, AT-2 bağımsız olan sinyal iletim yollarını indükler. Renin ve prorenin, PRR'yi aktive etmekle kalmaz, aynı zamanda renin aktivitesindeki artış yoluyla AT-2 oluşumunu da artırır. Ayrıca, renin ve prorenin bağlanması, serin ve tirozin kalıntıları üzerinde PRR'nin fosforilasyonunu ve ERK1/2'nin fosforilasyonunu ve MAPK'nın indüksiyonunu uyarır. Bu bulgular, PRR'nin inhibisyonunun, geleneksel AT-2 blokajı ile elde edilemeyen organ korumasında önemli bir rol oynayabileceğini önermektedir. Dolayısıyla PRR, kardiyorenal ve oküler fonksiyonlar dahil olmak üzere organ fizyolojisini düzenler [58, 59].

Tüm bu olası sinyal yolağı süreçleri, oküler patofizyolojinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Oküler RAAS'ın bu sinyal yolağı süreçlerinin etkileri ACE inhibitörleri, ARB'ler ve PRR blokerleri gibi RAAS inhibitörleri ile kontrol edilebilir [4] (Şekil 2).



Şekil 2. Oküler renin anjiyotensin aldosteron sisteminin ana yolları: Yeşil oklar glokom ilerlemesine karşı yararlı etkiyi gösterirken, kırmızı oklar hastalığı destekleyen zararlı etkiyi göstermektedir.

AT: Anjiyotensin, AT-R: Anjiyotensin-2 Reseptörü, cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat, ERK: Hücre Dışı Sinyalle Düzenlenen Kinaz, MAPK: Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz, NF-κB: Nükleer faktör-kappa B, NOX: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz; PRR: Prorenin Reseptörü; ROS: Reaktif Oksijen Türleri; VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü.

2.5.3. Anjiyotensin-2'nin Pigmentsiz Siliyer Epiteldeki Etkisi:

Sitoplazmik Na artışı, siliyer cisimdeki AH üretimini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla artırabilir.

1. Na-H Değişim Mekanizması

- Na-H Değiştiricileri: Siliyer epitel hücrelerinde bulunan Na-H değiştiricileri, hücre içindeki protonları (H^+) dışarı atarken sodyum iyonlarını (Na^+) hücre içine alır.

- Anjiyotensin-2'nin rolü, Na-H değişim mekanizmasını aktive ederek hücre içindeki Na^+ konsantrasyonunu artırmaktır.

- Sonuç: Artan sitoplazmik Na^+ konsantrasyonu, hücre içi ozmotik basıncı artırır ve suyun hücre içine girmesine neden olur.

2. Na^+ - K^+ -ATPaz Aktivasyonu

- Na^+ - K^+ -ATPaz: Bu enzim, hücre membranında bulunur ve Na^+ 'u hücre dışına, K^+ 'u ise hücre içine taşır. Bu süreç, ATP harcayarak gerçekleşir.

- Anjiyotensin-2'nin rolü, Na^+ - K^+ -ATPaz aktivitesini artırarak hücre içindeki Na^+ 'u hücre dışına pompalanmasını sağlamaktır.

- Sonuç: Hücre dışına pompalanan Na^+ , suyun pasif olarak hücre dışına taşınmasını ve böylece AH üretimini teşvik eder.

3. H^+ -ATPaz İnhibisyonu

- H^+ -ATPaz Enzimi: Bu enzim, hücre içindeki protonları dışarı atarak hücre içi pH'ı düzenler.

- Anjiyotensin-2'nin rolü, H^+ -ATPaz aktivitesini inhibe etmektir. Bu inhibisyon, hücre içi proton birikimine ve dolayısıyla hücre içi asidik ortamın artmasına neden olur.

- Sonuç: Hücre içi pH düşüşü, Na^+ - H^+ değişiricilerinin aktivitesini artırarak daha fazla Na^+ hücre içine alınmasına yol açar. Bu durum, AH üretimini dolaylı olarak artırır.

Sitoplazmik Na^+ artışı, Na^+ - H^+ değişim mekanizmasının ve Na^+ - K^+ -ATPaz enzimlerinin aktivasyonu yoluyla AH üretimini artırır. Bu süreçler, hücre içi ve dışı iyon dengesini ve su hareketini düzenleyerek AH üretimini teşvik eder. Anjiyotensin-2'nin bu mekanizmalar üzerindeki etkisi, losartan gibi ARB'ler tarafından inhibe edilerek AH üretimini azaltabilir [60].

2.6. Anjiyotensin Reseptör Blokerlerin Klinik Kullanımları

Anjiyotensin tip 2 reseptör antagonistleri, son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine benzer antihipertansif etkinliğe ve düşük bir yan etki potansiyeline sahiptirler. Anjiyotensin tip 2 reseptörlerini, seçici ve yarışmalı olarak bloke ederler. Anjiyotensin tip 2, çeşitli dokuların hücre membranlarındaki spesifik reseptörlere bağlanır. Ayrıca vücutta Na^+ tutulmasını ve aldosteron salgılanmasını teşvik eder. Anjiyotensin tip 2 vazokonstriksiyon, aldosteron salınımının uyarılması, tuz ve su dengesinin

düzenlenmesi ve hücre büyümesinin uyarılması gibi temel fizyolojik etkileri, tip 1 reseptörü aracılığıyla olur.

Valsartan, oral yolla alındığı zaman aktif olan, spesifik bir AT-2 reseptör antagonistidir. Özellikle AT-1 reseptör alt-tipi üzerinde seçici bir etki gösterir. Anjiyotensin tip 1 reseptöründe hiçbir kısmi agonist etkisi olmayan valsartanın bu reseptöre olan afinitesi, AT-2 reseptörüne olan etkisinin yaklaşık 20.000 katıdır. Valsartan, diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler düzenlemede önemli oldukları bilinen iyon kanallarına bağlanmaz ya da onları bloke etmez. Hipertansiyon hastalarına valsartan verilmesi sonucunda, nabız sayısı değişmez ve AB azalır. Hastaların çoğunda antihipertansif etki, bir tek oral dozun alınmasından sonraki 2 saat içerisinde başlar ve 4-6saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır. Antihipertansif etki, dozun verilmesinden sonra 24 saat boyunca devam eder. Tekrarlanan dozlar kullanıldığı zaman, maksimal AB azalması, hangi doz kullanılırsa kullanılsın genellikle 2-4 hafta içerisinde elde edilir ve uzun süreli tedavi sırasında aynı şekilde devam eder.

Losartan, bir non-peptid AT-2 reseptör antagonistidir. Losartan, vücutta dönüştüğü aktif metaboliti ile birlikte selektif olarak AT-1 reseptörlerine bağlanarak AT-2'nin vazokonstriktör ve aldosteron salgılatıcı etkilerini bloke eder ve bu yolla antihipertansif etki gösterir. Losartan, ağız yoluyla iyi absorbe olur, karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Sistemik biyoyararlılığı, yaklaşık %33'tür. Absorbe olan losartanın %14'ü, aktif metabolite dönüşür. Ortalama doruk plazma konsantrasyonları, losartan için 1 saatte, metabolit için 3-4 saatte oluşur ve bunlar yaklaşık birbirinin aynıdır.

İrbesartan, AT-2 reseptör antagonistidir. İrbesartan, AT-2 reseptörüne seçici olarak bağlanarak AT-2'nin vazokonstriktör ve aldosteron salgılatıcı etkilerini önler. İrbesartan, AT-1 reseptörlerinin özgül yarışmalı antagonistidir ve AT-1 afinitesinin AT-2'ye kıyasla 8.500 kat daha fazla olduğu, öte yandan agonist etkisinin ise bulunmadığı bilinmektedir.

Telmisartan, yağda çözülebilen, tetrazol yapısı taşımayan AT-2 tip 1 reseptör blokörüdür. Aynı gruptaki valsartan ve losartana benzemektedir. Telmisartanın AT-1 reseptör alt tipine olan ilgisi, AT-2 reseptör alt tipine olan ilgisine göre çok daha fazladır. Antihipertansif etkisinin yanında, insülin duyarlılığını da artırarak, hipertansiyon oluşum mekanizması, hedef organ hasarı ve mortalite, morbiditede önemli rol oynayan lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisi bulunur. Telmisartan, AT-1'i AT-2'ye çeviren ve bradikininini parçalayan ACE'yi inhibe etmez. Diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler regülasyonda önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz veya bloke

etmez. Anjiyotensin-2 reseptör antagonizması, plazma renin düzeylerinde, AT-1 ve AT-2 düzeylerinde doza bağılı artışlara ve plazma aldosteron konsantrasyonunda da düşüşe sebep olur. Telmisartan, diğer benzeri ilaçların moleküllerinden daha kuvvetli biçimde kalp, karaciğer ve böbreklerde bulunan AT-1 reseptörlerine bağlanarak uzun süre koruma sağlar. Kanda bulunan ve vücuttaki AB'yi arttıran AT-2 hormonunu daha etkili baskıladığı için daha uzun süreli etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar telmisartanın 35 saat etki yapabildiği için hipertansiyon hastalarında görülen sabah kalp krizi riskini azalttığı yönündedir [61, 62].

Telmisartan, dokulara dağılma potansiyeli en yüksek olan en lipofilik ARB'dir [63]. Kan-retina, kan-aköz hümör bariyerlerini kolayca geçebilir. Böylece telmisartanın, hem GİB düşürmedeki hem de RGH üzerindeki etkinliği açıklanabilir [64].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji, Dahiliye kliniklerine başvuran ve hipertansiyon, mikroalbüminüri tanıları ile telmisartan başlanan toplam 67 olgunun 134 gözü çalışmaya dahil edildi.

Hastalar, iki gruba ayrıldı.

Grup 1: Primer açık açılı glokom tanısı olup telmisartan başlanan 33 hastanın 66 gözü

Grup 2: Glokom tanısı olmayan telmisartan başlanan 34 olgunun 68 gözü

Tüm olgulara ilaç başlamadan önce ve başladıktan sonra 1, 3, 6. aylarda muayene edildi.

Her muayenede snellen eşeli ile görme keskinliği (GK) ,

Aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü

Biyomikrosobik muayene ile ön segment muayenesi, gonyo lens ile ön kamera açısı

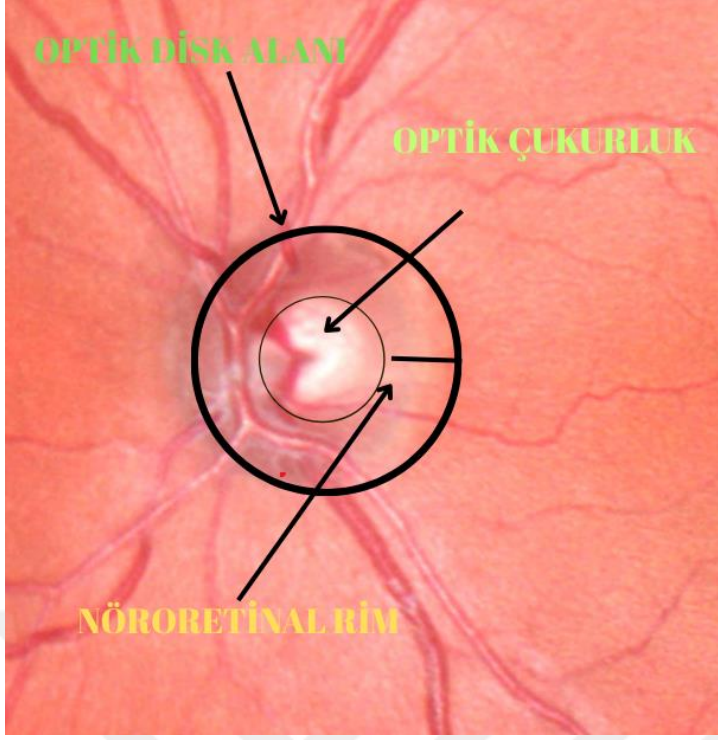
Fundus muayenesi ile OD başı, nöroretinal rim, optik çukurluk (Resim 3), maküla değerlendirildi.

İlaç başlanmadan önce, 3. ve 6. ay vizitlerinde Humphrey otomatik perimetresi ile bilgisayarlı GA incelemesi yapıldı, görme alan indeksi (VFI), ortalama sapma (MD), patern standart sapma (PSD) değerleri karşılaştırıldı (Resim 4).

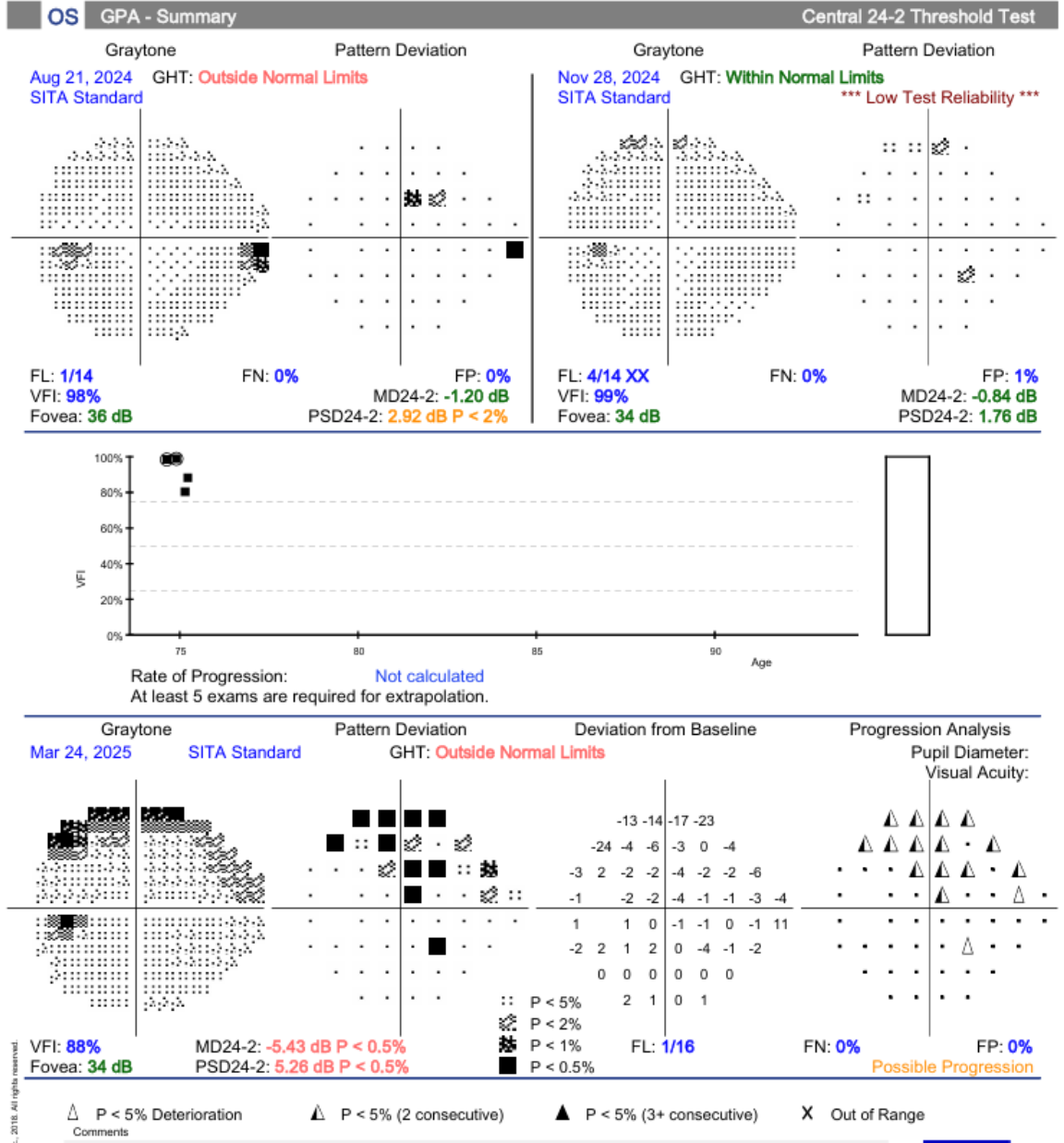
OKT (Carl Zeiss Meditec) ile ortalama RSLT, inferior RSLT, süperior RSLT, nazal RSLT, temporal RSLT, rim alanı, disk alanı, vertikal optik disk çukurluğunun disk alanına oranı (c/d), çukurluk (cup) volümü (Resim 5), gangliyon hücre kompleksi (GHK) analizi incelendi (Resim 6).

Biyometri ölçümü ile aköz derinliği (AD), ön kamera derinliği (ACD) ve SKK bakıldı (Resim 7).

1.ve 6. ay vizitlerinde dahiliye ve kardiyoloji kliniklerinde de ortalama arteriyel basınç (OAB) ölçümleri ve böbrek fonksiyon testleri bakıldı

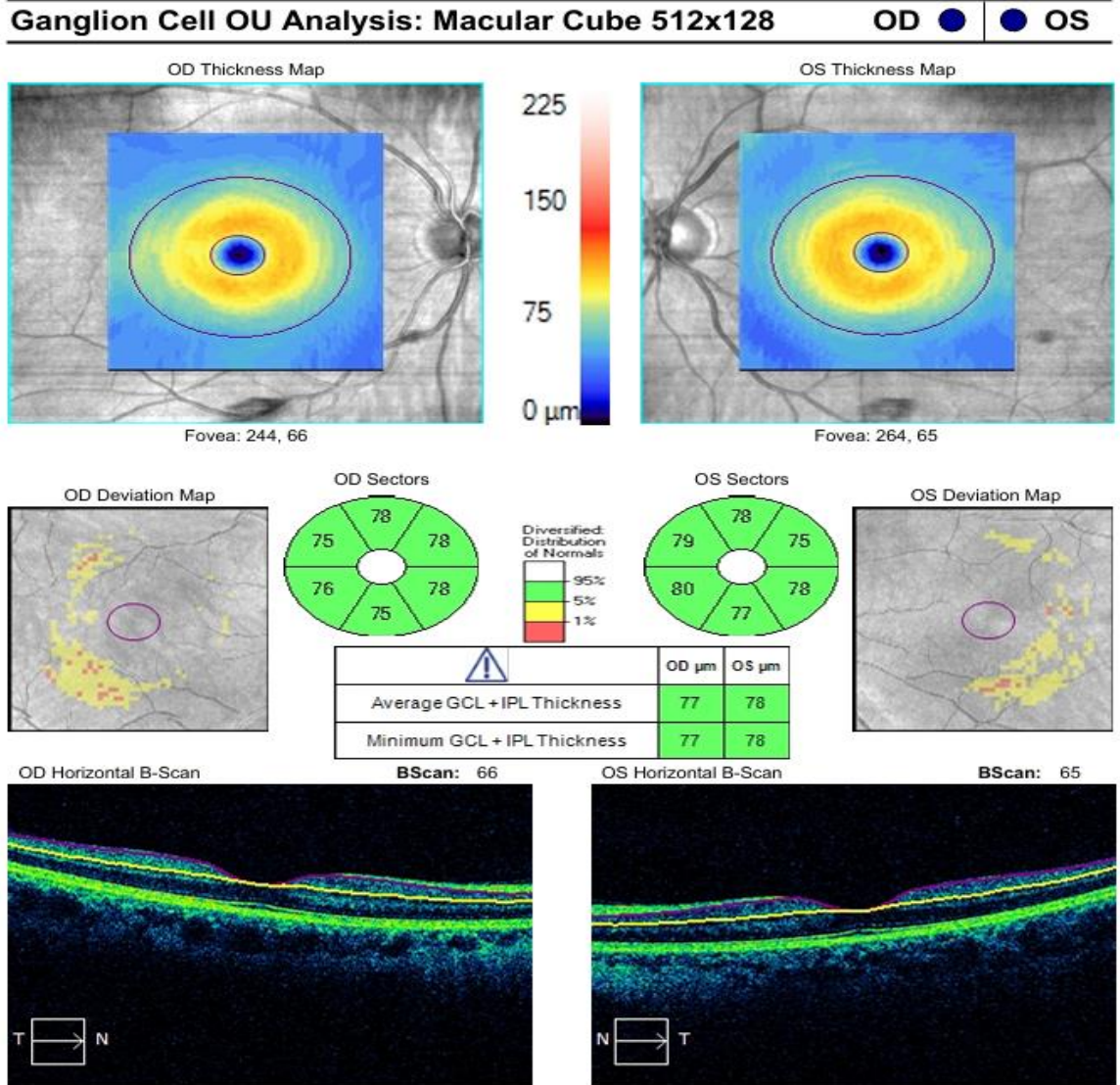


Resim 3. Sağlıklı bir hastaya ait optik disk alanı, nöroretinal rim ve optik çukurluk

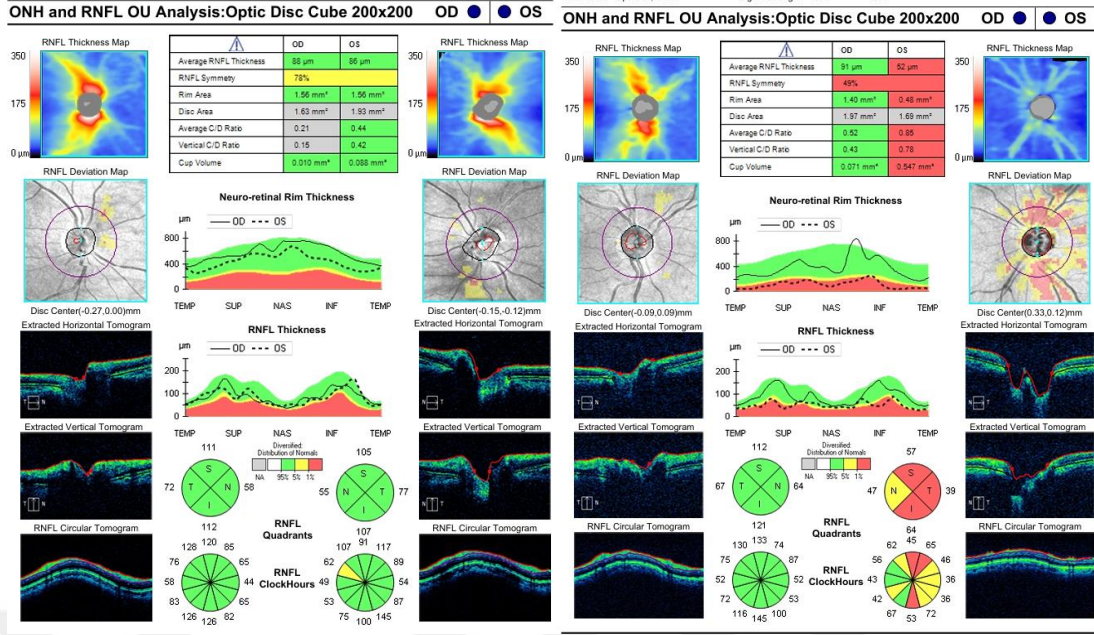


VFI: Görme Alan Endeksi, MD: Ortalama Sapma, PSD: Patern Standart Sapma)

Resim 4. Primer açık açılı glokomlu bir hastaya ait görme alan testi



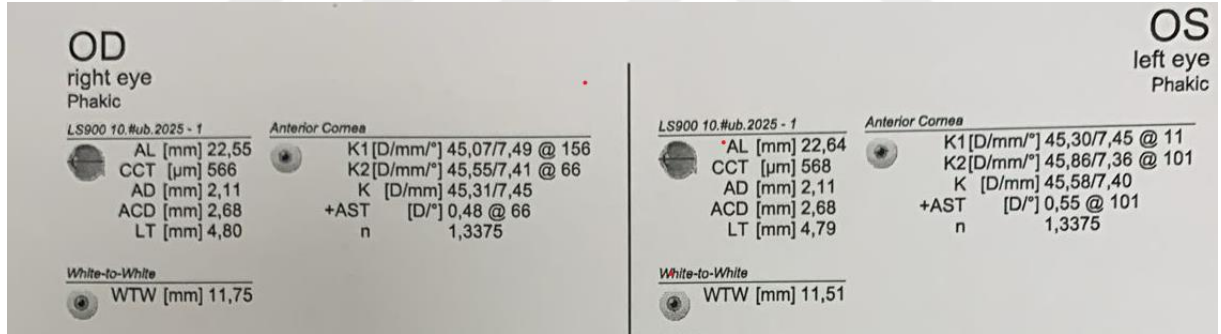
Resim 5. Sağlıklı bir hastaya ait gangliyon hücre kompleksi



Şekil a: Sağlıklı Kişi

Şekil b: Glukomlu Hasta

Resim 6. Şekil a sağlıklı bir kişinin, şekil b glukomlu bir hastanın ortalama retina sinir lifi tabakası haritası



Resim 7. Sağlıklı bir kişiye ait aköz ve ön kamera derinliği değerleri

3.1. İstatiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 22 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (KolmogorovSmirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için; gruplar arasında sıklık bakımından fark olup

olmadığı ki-kare testleri kullanılarak karşılaştırmıştır. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerde yapılan karşılaştırma analizlerinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır, normal dağılıma uyan veriler için yapılan karşılaştırma analizlerinde ise Independent samples-t testi kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması glokomu olmayan grupta $65,21 \pm 7,08$ yıl, glokomu olan grupta ise $67,58 \pm 7,63$ yıl olup, iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,159$). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, glokomu olmayan grupta bireylerin %35,3'ü erkek ($n=24$) ve %64,7'si kadın ($n=44$) iken; glokomu olan grupta %48,5'i erkek ($n=32$) ve %51,5'i kadın ($n=34$) olarak saptanmış, cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,122$). Hipertansiyon ve DM varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (HT için $p=0,056$; DM için $p=0,528$). Hastaların demografik özellikleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

		Glokom				
		Yok		Var		P
		N	%	N	%	
Yaş Ortalama±SS		65,21±7,08		67,58±7,63		0,159*
Cinsiyet	Erkek	24	35,3	32	48,5	0,122
	Kadın	44	64,7	34	51,5	
HT	Yok	0	,0	4	6,1	0,056
	Var	68	100,0	62	93,9	
DM	Yok	64	94,1	60	90,9	0,528
	Var	4	5,9	6	9,1	

*Non parametrik test
HT:Hipertansiyon
DM:Diabetes mellitus

Glokom grubunda RSLT, nöroretinal rim alanı, disk alanı, vertikal c/d, cup volümü, ortalama GHK ve GA analizi parametrelerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerleri karşılaştırılmıştır. Ortalama RSLT kalınlığında zamanla azalma eğilimi gözlenmiş, ancak istatistiksel anlamlılık sınırında bulunmuştur ($p=0,053$) (Grafik 1). Süperior RSLT kalınlığında ise başlangıç ile 3. ay arasında ve başlangıç ile 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,001$). Diğer RSLT bölgelerinde (inferior, nazal, temporal) ve rim alanı, disk alanı, vertikal c/d oranı, çukurluk volümü gibi yapısal parametrelerde anlamlı bir değişim bulunmamıştır. Ortalama GHK değerlerinde de azalma eğilimi görülse de bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,076$). Görme alanı parametrelerinden VFI, PSD ve MD değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir ($p=0,546$, $p=0,830$, $p=0,053$). Tüm bu parametreler tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Glokom grubunda retina sinir lifi ve görme alanı analizi parametrelerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması

Glokom grubu	Başlangıç		3.ay		6.ay		P
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	
Ort. RSLT	69,86±13,19	69 (50-98)	68,40±11,17	68 (50-91)	67,53±11,16	67 (48-92)	0,053*
İnferior RSLT	82,53±18,66	80 (47-121)	82,30±18,59	82 (40-117)	80,51±18,34	78 (47-117)	0,406*
Süperior RSLT	84,38±21,81	86,5 (48-132)	79,88±21,20	78 (45-130)	79,26±20,31	78,5 (46-130)	<0,001 ^{1,2,*}
Nazal RSLT	59,35±13,20	57 (31-98)	59,07±10,96	57 (41-92)	58,16±11,84	56 (41-92)	0,269**
Temporal RSLT	52,77±15,24	47 (27-113)	50,12±15,01	46 (22-103)	53,44±16,73	49 (27-103)	0,474**
Rim alanı	0,94±0,36	0,87 (0,32-1,83)	0,97±0,40	0,93 (0,28-1,83)	1,02±0,42	0,97 (0,33-1,95)	0,280*
Disk alanı	1,65±0,42	1,56 (1,03-2,69)	1,71±0,63	1,5 (1,03-4,46)	1,74±0,60	1,47 (1,03-3,81)	0,717**
Vertikal C/D	0,63±0,15	0,6 (0,3-0,9)	0,62±0,17	0,6 (0,3-0,93)	0,61±0,15	0,6 (0,4-0,9)	0,341*
Cup volüm	0,28±0,22	0,24 (0,02-0,99)	0,24±0,18	0,21 (0,02-0,76)	0,25±0,28	0,2 (0,01-1,6)	0,176**
Ort. GHK	68,55±9,45	68 (50-87)	66,95±8,26	68 (50-83)	65,91±8,27	65,5 (49-83)	0,076**
VFI	87,94±13,19	92 (41-99)	86,61±14,33	91 (41-100)	84,65±21,47	92 [(-5,85)-100]	0,546**
PSD	5,11±3,67	3,55 (1-14)	5,46±3,98	3,49 (1,44-14,43)	5,54±3,94	3,96 (1,24-15,19)	0,830**
MD	-5,67±4,62	-4,07 [(-21)-1]	-5,33±5,43	-3,97 [(-20,52)-4,07]	-4,83±5,07	-3,97 [(-20,52)-4,07]	0,053**

*Parametrik test **Non parametrik test

¹ PO - 1. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

² PO - 6. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

C/D: Çukurluk/disk oranı

Cup: Çukurluk

GHK: Gangliyon hücre katmanı

VFI: Görme alan endeksi

PSD: Patern standart sapma

MD: Ortalama sapma

Kontrol grubunda da aynı şekilde RSLT, rim alanı, disk alanı, vertical c/d, cup volüm, ort. GHK ve GA analizi parametrelerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerleri karşılaştırılmıştır. Başlangıç, 3. ay ve 6. ay arasında RSLT ve GA analizi parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir (p= 0,718, p=0,920, p=0,459, p=0,941, p=0,717, p=0,321, p=0,071, p=0,789, p=0,571, p=0,386, p=0,878, p=0,958, p=0,741). Bulgular tablo olarak özetlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Kontrol grubunda retina sinir lifi ve görme alanı analizi parametrelerinin başlangıç, 3. ay ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu	Başlangıç		3.ay		6.ay		p
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	
Ort. RSLT	77,95±10,39	78 (57-105)	77,76±10,95	77,5 (52-111)	77,55±10,72	77 (52-111)	0,718*
İnferior RSLT	100,9±16,46	100,5 (64-151)	99,65±22,05	101 (11-172)	115,08±115,61	101,5 (54-1000)	0,920*
Süperior RSLT	97,19±16,31	98 (63-138)	95,73±19,12	94,5 (40-143)	96,06±17,88	94 (40-158)	0,459**
Nazal RSLT	67,94±76,71	59 (35-658)	68,06±76,59	58,5 (40-658)	67,98±76,65	59 (40-658)	0,941*
Temporal RSLT	55,4±14,3	54 (32-107)	55,44±13	55 (31-92)	55,31±14,99	53,5 (31-103)	0,717*
Rim alanı	1,23±0,34	1,15 (0,58-2,19)	1,22±0,32	1,16 (0,72-2,22)	1,23±0,33	1,18 (0,7-2,22)	0,321*
Disk alanı	1,63±0,36	1,55 (1,07-2,74)	1,59±0,33	1,51 (1,03-2,44)	1,62±0,42	1,52 (1,03-3,56)	0,071*
Vertikal C/D	1,3±7,06	0,41 (0,01-56)	0,4±0,16	0,41 (0,07-0,6)	0,4±0,16	0,42 (0,07-0,6)	0,789*
Cup volüm	0,1±0,1	0,08 (0-0,41)	0,09±0,09	0,07 (0-0,41)	0,09±0,09	0,07 (0-0,41)	0,571*
Ort. GHK	73,95±7,33	75 (44-88)	73,65±7,19	75 (47-86)	73,78±7,28	75 (47-88)	0,386*
VFI	92,96±8,25	96 (70-100)	93,88±7,63	96,5 (74-100)	94,42±7,25	97,5 (73-100)	0,878*
PSD	4,18±2,74	3,09 (1-10)	4,1±2,75	3,3 (1,18-10,81)	3,84±2,7	2,5 (1,45-10,21)	0,958*
MD	-2,91±3,77	-1,07 [(-11)-3]	-2,40±3,94	-0,81 [(-11,53)-2,69]	-2,07±3,97	-0,81 [(-11,47)-3,1]	0,741*

*Non parametrik test **Parametrik test

RSLT: Retin sinir lifi tabakası

C/D: Çukurluk/disk oranı

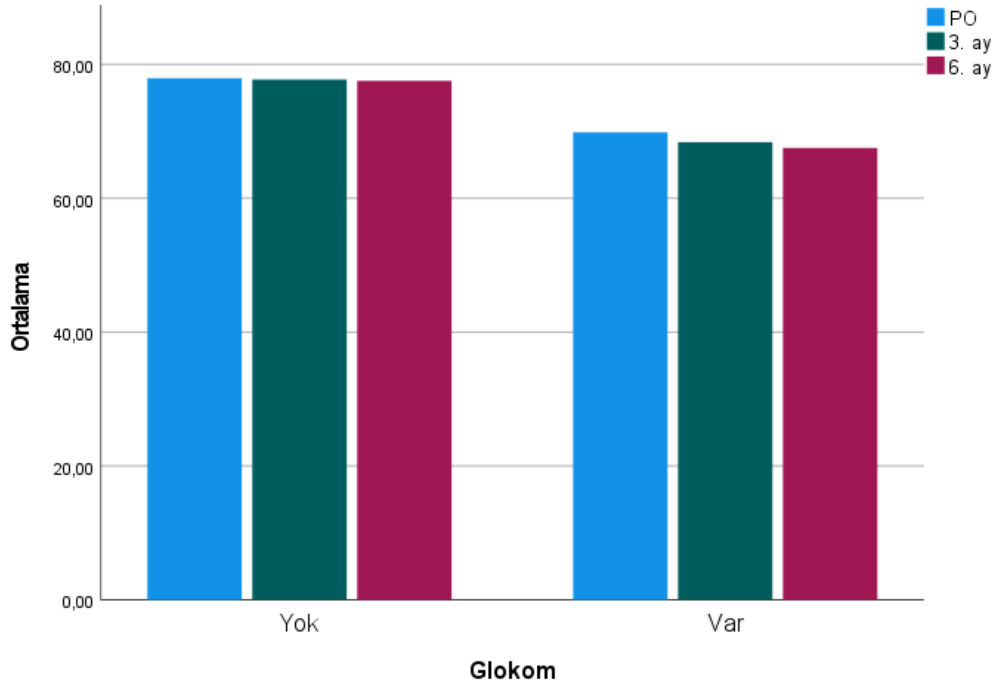
Cup: Çukurluk

GHK: Gangliyon hücre katmanı

VFI: Görme alan endeksi

PSD: Patern standart sapma

MD: Ortalama sapma



Grafik 1. Kontrol grubu ile glokom grubunun başlangıç, 3. ay ve 6. aydaki ortalama retina sinir lifi analizi değerlerinin karşılaştırılması

Glokom grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ayda GK, c/d oranı ve farklı saat dilimlerinde (8:30, 11:30 ve 15:30) GİB değerleri karşılaştırılmıştır (Grafik 2-4). Başlangıç, 1. ay ve 3. ay arasında muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır ($p=0,135$, $p=0,651$, $p=0,682$, $p=0,933$). Değerler tabloda gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Glokom grubunda muayene bulguları başlangıç, 1. ay ve 3. ayda karşılaştırılması

Glokom grubu	Başlangıç		1.ay		3.ay		P
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	
GK	,57±,32	,70 (,00-1,00)	,57±,32	,70 (,00-1,00)	,56±,32	,65 (,00-1,00)	0,135*
C/D	,62±,22	,60 (,30-1,00)	,62±,22	,60 (,00-1,00)	,62±,22	,60 (,30-1,00)	-
8:30 GİB	17,01±5,31	16,00 (8,00-38,00)	17,23±5,05	16,00 (10,00-38,00)	17,34±5,24	16,50 (10,00-38,00)	0,651*
11:30 GİB	16,63±4,87	15,00 (9,00-39,00)	16,97±4,68	16,00 (11,00-40,00)	16,82±4,89	16,00 (11,00-40,00)	0,682*
15:30 GİB	16,53±5,19	16,00 (8,00-40,00)	16,71±4,77	16,00 (10,00-37,00)	16,52±4,82	16,00 (10,00-37,00)	0,933*

*Non parametrik test

GK: Görme keskinliği

C/D: Çukurluk/disk

GİB: Göz içi basınç

Kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 3. ayda GK, c/d oranı ve farklı saat dilimlerinde (8:30, 11:30 ve 15:30) GİB değerleri karşılaştırılmıştır (Grafik 2-4). Başlangıç, 1. ay ve 3. ay arasında GK, c/d oranı ve 8:30, 11:30 ve 15:30'daki GİB istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p=0,391$, $p=0,295$, $p=0,549$,). Değerler tabloda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Kontrol grubunda muayene bulguları başlangıç, 1. ay ve 3. ayda karşılaştırılması

Kontrol grubu	Başlangıç		1.ay		3.ay		P
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	
GK	,64±,33	,70 (,02-1,00)	,64±,33	,70 (,02-1,00)	,64±,33	,70 (,02-1,00)	- *
C/D	,34±,10	,30 (,20-,80)	,34±,10	,30 (,00-1,00)	,34±,10	,30 (,20-,80)	- *
8:30 GİB	15,57±2,46	15,00 (10,00-22,00)	15,31±2,63	15,00 (10,00-23,00)	15,22±2,81	15,00 (10,00-22,00)	0,391*
11:30 GİB	15,35±2,34	15,00 (11,00-21,00)	15,21±2,50	15,00 (10,00-20,00)	14,94±2,71	15,00 (10,00-21,00)	0,295*
15:30 GİB	15,03±2,60	15,00 (10,00-22,00)	14,63±2,65	14,50 (10,00-21,00)	14,60±3,02	14,00 (10,00-23,00)	0,549*

*Non parametrik test

GK: Görme keskinliği

C/D: Çukurluk/disk

GİB: Göz içi basınç

Glokom grubunda başlangıç, 1. ay ve 6. ayda GK, c/d oranı ve farklı saat dilimlerinde (8:30, 11:30 ve 15:30) GİB değerleri karşılaştırılmıştır (Grafik 2-4). Görme keskinliği, başlangıç döneminde $0,55\pm0,33$, 1. ayda $0,55\pm0,33$, 6. ayda $0,53\pm0,33$ olarak ölçülmüştür. Başlangıçta ve 1. ayda GK değerleri sabit kalmış gibi görünse de, 6. aya gelindiğinde belirgin bir azalma eğilimi gözlenmiştir. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Başlangıç, 1. ay ve 6. ay arasında GİB (8:30, 11:30 ve 15:30) ve c/d oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir ($p=0,0609$, $p=0,699$, $p=0,829$). Değerler tabloda gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Glokom grubunda muayene bulgularının başlangıç, 1. ay ve 6. ayda karşılaştırılması

Glokom grubu	Başlangıç		1.ay		6.ay		P
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	
GK	,55±,33	,65 (,00-1,00)	,55±,33	,65 (,00-1,00)	,53±,33	,60 (,00-1,00)	0,001^{2,3,*}
C/D	,62±,22	,60 (,30-1,00)	,62±,22	,60 (,00-1,00)	,62±,22	,60 (,30-1,00)	- *
8:30 GİB	16,97±5,23	16,00 (8,00-38,00)	17,17±4,98	16,00 (10,00-38,00)	16,77±4,89	16,00 (10,00-38,00)	0,609*
11:30 GİB	16,59±4,80	15,00 (9,00-39,00)	16,92±4,62	16,00 (11,00-40,00)	16,61±4,56	16,00 (11,00-40,00)	0,699*
15:30 GİB	16,45±5,13	16,00 (8,00-40,00)	16,62±4,71	16,00 (10,00-37,00)	16,53±4,52	16,00 (10,00-37,00)	0,829*

*Non parametrik test

GK: Görme keskinliği

C/D: Çukurluk/disk

GİB: Göz içi basınç

Kontrol grubunda başlangıç, 1. ay ve 6. ayda GK, c/d oranı ve farklı saat dilimlerinde (8:30, 11:30 ve 15:30) GİB değerleri karşılaştırılmıştır (Grafik 2-4). Başlangıç, 1. ay ve 6. ay arasında GK, c/d oranı ve 8:30, 11:30 ve 15:30'daki GİB istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. (p=0,135, p=0,667, p=0,788, p=0,068). Değerler tabloda gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol grubunda muayene bulgularının başlangıç, 1. ay ve 6. ayda karşılaştırılması

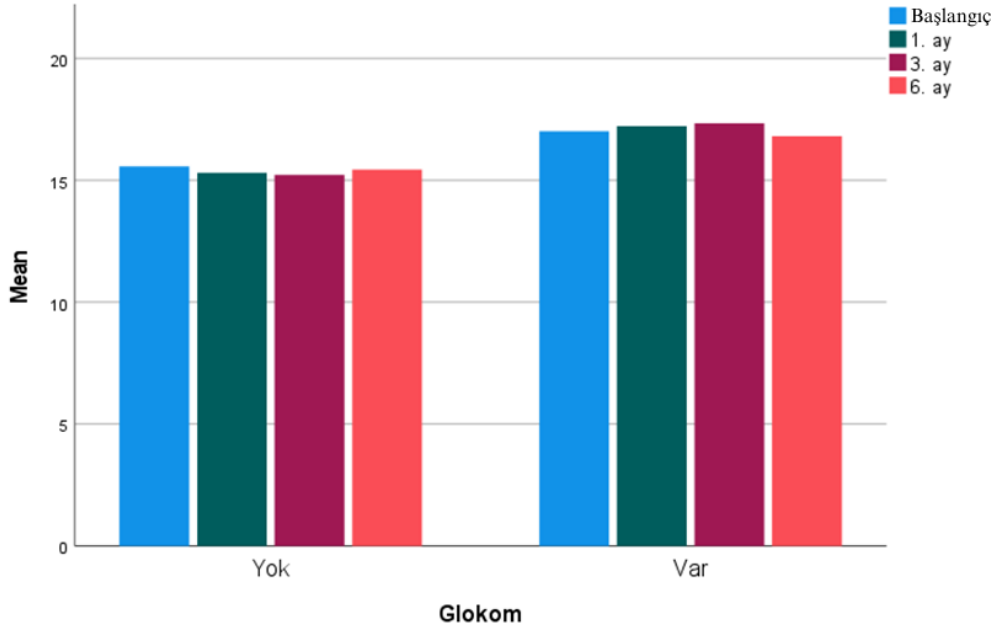
Kontrol grubu	Başlangıç		1.ay		6.ay		P
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	
GK	,64±,33	,70 (,02-1,00)	,64±,33	,70 (,02-1,00)	,64±,33	,70 (,02-1,00)	0,135*
C/D	,34±,10	,30 (,20-,80)	,34±,10	,30 (,00-1,00)	,34±,10	,30 (,20-,80)	- *
8:30 GİB	15,57±2,46	15,00 (10,00-22,00)	15,31±2,63	15,00 (10,00-23,00)	15,44±2,54	15,00 (10,00-22,00)	0,667*
11:30 GİB	15,35±2,34	15,00 (11,00-21,00)	15,21±2,50	15,00 (10,00-20,00)	15,47±2,45	15,00 (11,00-23,00)	0,788*
15:30 GİB	15,03±2,60	15,00 (10,00-22,00)	14,63±2,65	14,50 (10,00-21,00)	15,01±2,84	15,00 (10,00-23,00)	0,068*

*Non parametrik test

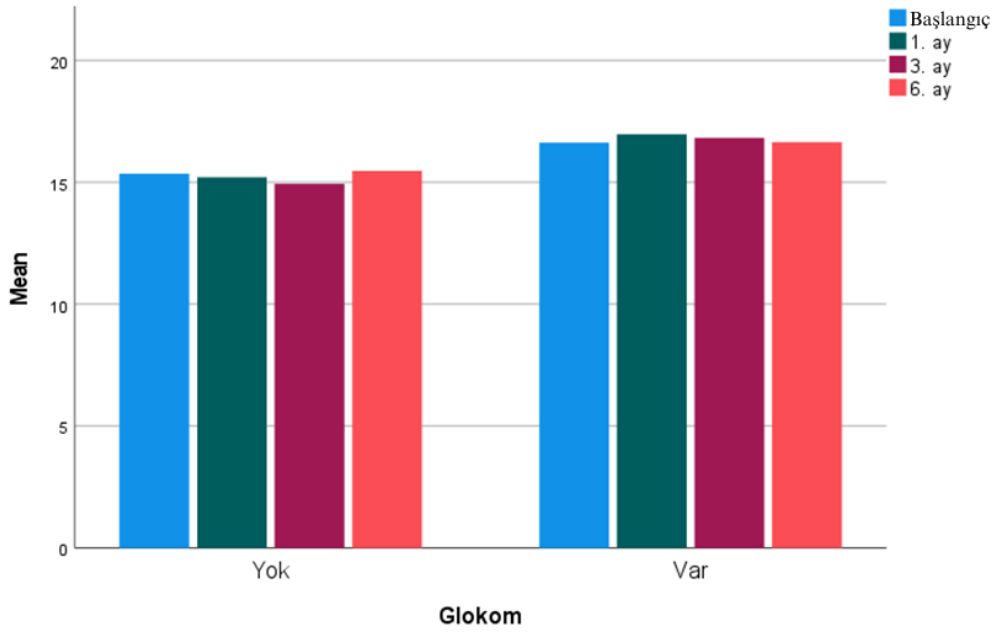
GK: Görme keskinliği

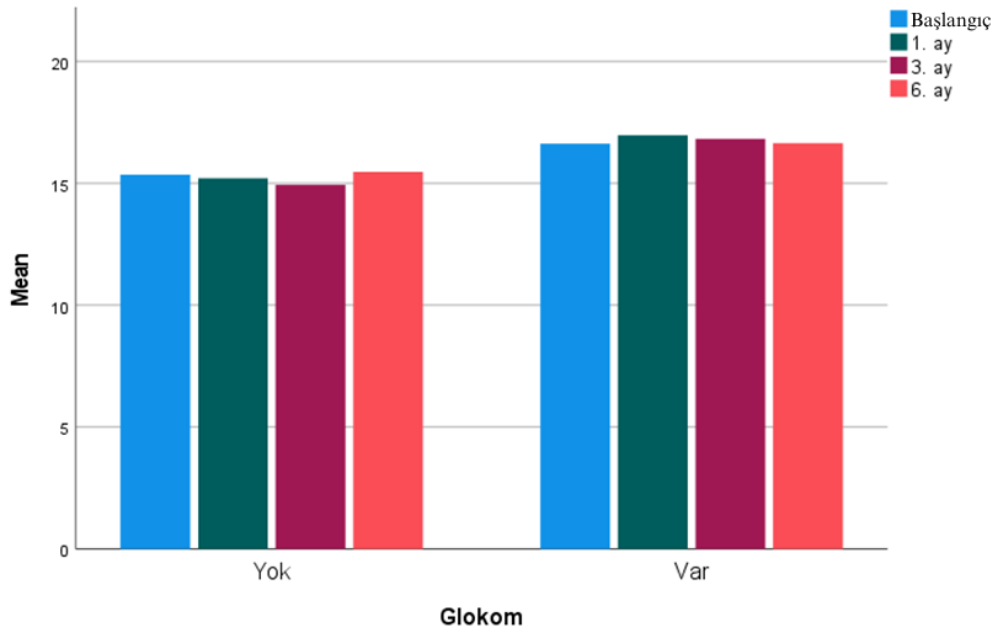
C/D: Çukurluk/disk

GİB: Göz içi basınç

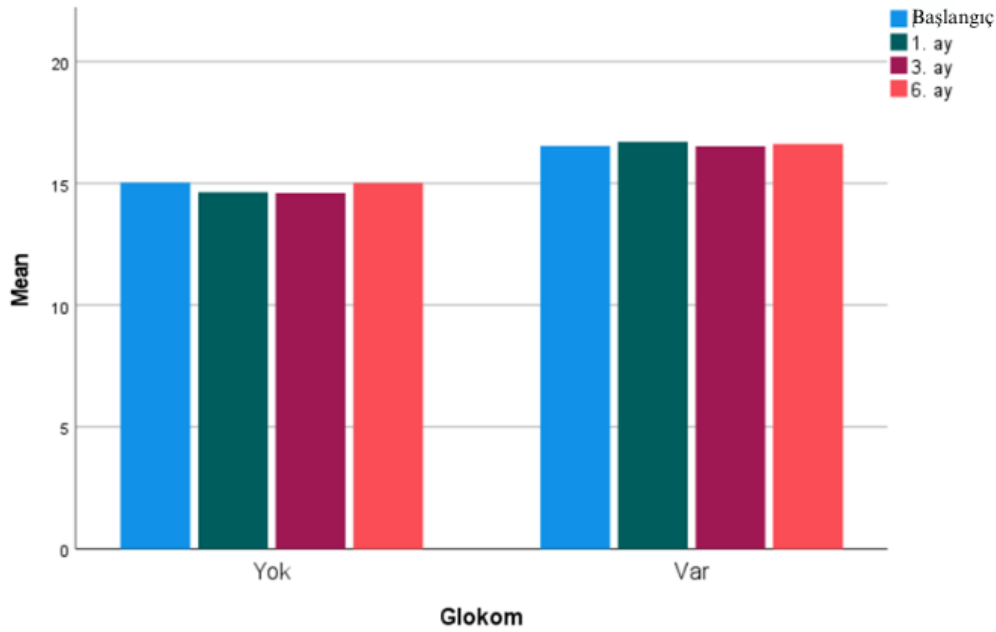


Grafik 2. Kontrol grubu ile glokom grubunun başlangıç, 3. ay, 6. aydaki saat 8:30 göz içi basınç değerlerinin karşılaştırılması





Grafik 3. Kontrol grubu ile glokom grubunun başlangıç, 3. ay, 6. aydaki saat 11:30 göz içi basınç değerlerinin karşılaştırılması



Grafik 4. Kontrol grubu ile glokom grubunun başlangıç, 3. ay, 6. aydaki saat 15:30 göz içi basınç değerlerinin karşılaştırılması

Glokumu olan ve olmayanlar arasında SKK parametresi karşılaştırılmıştır. Santral kornea kalınlığı değerleri incelendiğinde, glokumu olmayan grupta ortalama $536,26 \pm 29,82$ μm , glokumu olan grupta ise $532,77 \pm 33,14$ μm olup, bu iki grup arasında SKK açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,165$). Değerler tabloda gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Glokumu olan ve olmayanlar arasında SKK parametresinin karşılaştırılması

	Glokom				P
	Yok		Var		
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	
SKK	$536,26 \pm 29,82$	540 (411-594)	$532,77 \pm 33,14$	523 (473-620)	0,165*

*Non parametrik test

SKK: Santral kornea kalınlığı

Glokom grubunda kornea biyometri parametrelerinin 3. ve 6. aydaki değerleri karşılaştırılmıştır. Üçüncü ayda AD grubunun Ort $\pm$ SS değeri $2,85 \pm 0,70$, ACD grubunun ise $3,31 \pm 0,53$ olarak bulunmuştur. Altıncı ayda AD grubunda Ort $\pm$ SS $2,95 \pm 0,80$, ACD grubunda ise $3,40 \pm 0,67$ olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,441$ ve $p=0,574$). Değerler tabloda gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Glokom grubunda AD ve ACD'nin 3. ve 6. aydaki değerlerinin karşılaştırılması

Glokom grubu	3.ay		6.ay		P
	Ort $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ort $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	
AD	$2,85 \pm 0,70$	2,6 (1,9-5,1)	$2,95 \pm 0,80$	2,6 (1,9-4,1)	0,441*
ACD	$3,31 \pm 0,53$	3,1 (2,4-4,4)	$3,40 \pm 0,67$	3,1 (2,4-5,1)	0,574*

*Non parametrik test

AD: Aköz derinliği

ACD: Ön kamera derinliği

Kontrol grubunda AD ve ACD'nin 3. ve 6. aydaki değerleri karşılaştırılmıştır. Üçüncü ayda AD Ort $\pm$ SS değeri $2,55 \pm 0,32$, ACD ise $3,06 \pm 0,38$ olarak bulunmuştur. Altıncı ayda AD Ort $\pm$ SS $2,55 \pm 0,33$, ACD ise $3,10 \pm 0,34$ olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında 3. ve 6.

aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,655 ve p=0,655). Değerler tabloda gösterilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol grubunda AD ve ACD'nin 3. ve 6. aydaki değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu	3.ay		6.ay		P
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	
AD	2,55±,32	2,5 (2,1-3,6)	2,55±,33	2,5 (2,0-3,6)	0,655*
ACD	3,06±,38	3,0 (2,1-4,2)	3,10±,34	3,1 (2,6-4,2)	0,655*

*Non parametrik test

AD: Aköz derinliği

ACD: Ön kamera derinliği

Ortalama arteriyel basınç (OAB) değerleri incelendiğinde, başlangıçta ortalama 124,54 ± 7,35 mmHg, 3. ayda 115,17 ± 7,22 mmHg ve 6. ayda 112,56 ± 6,32 mmHg olarak bulunmuştur (Grafik 5). Yapılan analiz sonucunda, başlangıç ile 3. ay, başlangıç ile 6. ay ve 3. ay ile 6. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p < 0,001). Değerler tabloda gösterilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Ortalama arteriyel basınç değerlerinin zamana göre incelenmesi

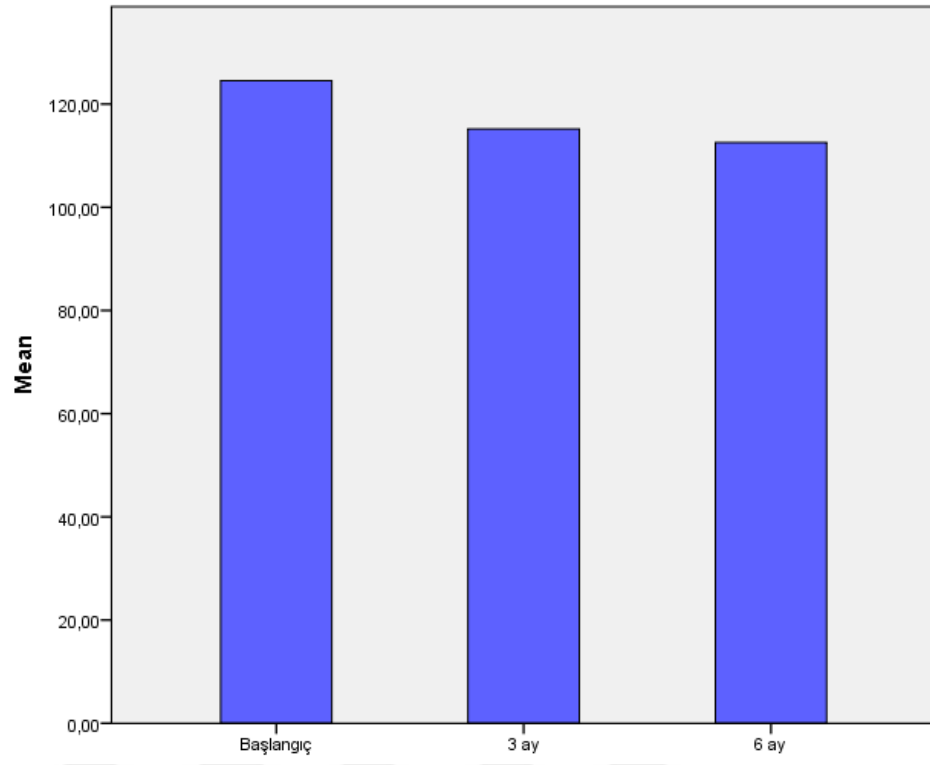
	Başlangıç		3.ay		6.ay		p
	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	Ort±SS	Ortanca (min-maks)	
OAB	124,54±7,35	124,5 (110,0-141,0)	115,17±7,22	114,0 (101,0-133,0)	112,56±6,32	113,0 (101,0-126,0)	<0,001 ^{1,2,3,*}

¹ Başlangıç değeri ile 3. ay değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

² Başlangıç değeri ile 6. ay değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

³ 3.ay değeri ile 6. ay değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark var

*Non parametrik test



Grafik 5. Ortalama arteriyel basınç değerlerinin zamana göre değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Glokom hastalığı dünya üzerinde geniş bir popülasyonda izlenmesi, tanı konduğu anda birçok olguda ciddi derecede görme kaybına neden olması ve hasarın geri dönüşümsüz olması nedeniyle erken tanı ve tedaviyi önemli kılmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB'ler ve renin inhibitörleri çoklu hayvan ve insan çalışmalarında, gelecekte potansiyel anti-glokomatöz ilaçlar olabileceği kavramına destek sağlar [65-67].

Nitta ve diğerleri (2013) aldosteronun sistemik uygulamasını ve sıçanlarda RGH'ler üzerindeki etkisini değerlendirmişler. Aldosteron, orta skapular bölgeye deri altına yerleştirilen bir ozmotik mini pompa aracılığıyla uygulanmış. Aldosteronun sistemik uygulanması, yüksek GİB olmadan RSLT'nin incelenmesiyle ilişkili RGH kaybına neden olsa da, diğer hücre tabakalarını etkilememiş. Aldosteron uygulamasından sonra, periferik retinada 2.haftada ve santral retinada 4.haftada RGH kaybı gözlenmiş. Aynı zamanda, mineralokortikoid reseptör blokerinin uygulanması RGH kaybını önlemiş. Bu sonuçlar, aldosteronun, GİB'den bağımsız RGH kaybının kritik bir aracısı olduğunu göstermiştir. Bu çalışma normotansif glokom (NTG) hayvan modelinin, yalnızca NTG'deki nörodejenerasyon mekanizmasını araştırmak için güçlü bir sistem sunmakla kalmayıp, aynı zamanda RGH kaybının, GİB'den bağımsız mekanizmalarına yönelik tedaviler geliştirmek için de kullanılabileceği belirtilmiştir [68].

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri sadece AH'deki AT-2 seviyelerini düşürmekle kalmayıp, aynı zamanda bradikinin parçalanmasını da inhibe ettiğinden, PG sentezinin artmasına yol açar, bu ikinci özellik aynı zamanda üveoskleral çıkış yoluyla AH drenajını iyileştirebilir ve GİB'in düşmesine neden olabilir [69-73]. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, bradikinin parçalanmasını önleyerek, artan NO oluşumu ve azalmış endotelin-1 sentezi yoluyla vazodilatasyonu uyarır ve aynı zamanda vasküler yapılarıdaki pro-oksidatif mekanizmaları inhibe ederken reaktif oksijen türlerinin inaktivasyonuna neden olur [74-76]. Nitrik oksitin GİB'i azaltma yeteneği olduğundan, ACE inhibitörleri, potansiyel NO donörleri olarak işlev gören çift etkili ilaçlar olarak GİB'i etkili bir şekilde düşürebilir [77, 78].

Costagliola, (1995) yaptığı çalışmada ACE inhibitörü olan kaptoprilin (SQ 14225) GİB üzerindeki etkisini araştırmış. Çalışmada 4 grup değerlendirilmiş: Grup A, sağlıklı 10 kontrol olgusu; Grup B, normal GİB'e sahip 10 hipertansif hasta; Grup C, PAAG'li olan 10

normotansif hasta ve Grup D, PAAG'li 10 hipertansif hasta. Tüm katılımcılarda sistolik ve diyastolik AB, kalp hızı, pupilla çapı, GİB ve konvansiyonel tonografiyle ölçülen toplam çıkış miktarı, 25 mg oral kaptopril veya plasebo uygulanmadan önce ve uygulamadan sonraki 3 saat boyunca 1 saatlik aralıklarla, randomize, çift kör ve çapraz geçişli bir protokol ile kaydedilmiş. Bir hafta sonra alternatif tedavi uygulanmış. Çalışma sonucunda, kaptoprilin tüm gruplarda GİB'i anlamlı düzeyde düşürdüğü ve toplam AH çıkış miktarını belirgin şekilde artırdığı saptanmıştır. Bu bulgular, oral kaptoprilin potansiyel bir antiglokomatöz ajan olarak değerlendirilebileceğini düşündürmüştür [79].

Chiselit  ve diğ erleri (1996) sağlıklı ve glokomlu deneklerde kaptoprilin GİB, lokal tolerans, sistemik dolaşım üzerindeki etkileri ve bu basınca düşüşünü indükleyen mekanizmaları belirlemek üzerine analiz etmeyi amaçlamışlar. Çalışma prospektif, maskeli, kısa takip süreli (10 gün) olup 14 sağlıklı denek ve PAAG'li olan 18 hastadan oluşan bir seriyi içermektedir. Çok sayıda deneysel ve klinik testten sonra, günde 4 kez göz damlatılarak uygulanan %2.5'lik kaptopril izotonik solüsyonunun en uygun olduğu kanıtlanmış. Kaptopril solüsyonu %2.5 konsantrasyonda, hem normal kişilerde (ortalama 6.5 mm Hg rahatlama) hem de glokom hastalarında (8.9 mmHg) GİB'i düşürmüş; hipotonik etkiler 6-8 saat sürerken; sistemik arter basıncı üzerinde etkisi olmamış. Basıncı düşüşünün kısmen PG aktivitesinin uyarılması ve sonuç olarak üveoskleral drenajın iyileştirilmesi ile meydana geldiği hipotezi  ne sürülmüştür [80].

Costagliola ve diğ erleri (2000) losartan potasyumun GİB  zerindeki etkisini incelemek amacıyla 4 grup denek analiz etmişler: Grup A, 10 kontrol; Grup B, esansiyel arteriyel hipertansiyonu olan ve GİB'i normal aralıktaki olan 10 hasta; Grup C, PAAG'li olan ancak esansiyel arteriyel hipertansiyonu olmayan 10 hasta; Grup D, arteriyel hipertansiyonu ve PAAG'li 10 hasta randomize çapraz çift kör bir şekilde yapılmış. G z içi basıncı, 50 mg losartan potasyum ve/veya plasebonun oral yoldan uygulanmasını takiben başlangıçta ve 6 saate kadar 1 saatlik aralıklarla kaydedilmiş. Alternatif tedavi bir hafta sonra verilmiş. İlaç uygulanması ile tüm deneklerde GİB'in önemli ölçüde azaldığını bulmuşlar [81].

Watkins ve diğ erleri (1987) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, yeni bir sülfidril içermeyen ACE inhibitörü olan SCH 33861'in tavşanların gözüne topikal uygulanmasının GİB  zerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, %0.001–0.01 konsantrasyonlarında uygulanan SCH 33861'in anlamlı GİB düşüşlerine yol açtığı gözlemlenmiş. Tek doz %0.001 SCH 33861 uygulamasını takiben oluşan oküler hipotansif etkinin 24 saate kadar sürdüğü bildirilmiş. Buna karşılık, SCH 33861'in 200 kat daha zayıf ACE inhibitörü olan RSS

izomeri, %0.1 konsantrasyonda uygulandığında yalnızca geçici GİB düşüşleri oluşturmuştur. %0.001 SCH 33861'in indüklediği GİB azalmasının büyüklüğü (4.8 ± 0.5 mmHg), %0.5 timolol uygulamasıyla elde edilen düşüşe (4.5 ± 0.3 mmHg) benzer bulunmuştur. Ayrıca, kaptopril (%0.1) ve enalaprilik asit (%0.01) gibi diğer ACE inhibitörleri de sırasıyla 4.0 ± 0.4 mmHg ve 4.7 ± 0.4 mmHg GİB düşüşü sağlamıştır. Ayrıca, SCH 33861'in 5 gün boyunca günde 2 kez uygulanması sonrasında oküler hipotansif etkide herhangi bir azalma saptanmamış, bu da tolerans gelişme riskinin minimal olduğunu veya bulunmadığını düşündürmüştür. Elde edilen veriler, oküler ACE inhibisyonunun GİB düşürülmesinde etkili bir tedavi stratejisi olabileceğini desteklemiştir [82].

Giardina ve diğerleri (1990) renin inhibitörü olan enalkiren (ABBOTT-64662) bileşiğinin topikal uygulaması, anestezi uygulanmamış tavşanlarda ve anestezi uygulanmış maymunlarda GİB'i düşürmüştür. Göz içi basınç, maymunlara %0.3'lük bir enalkiren solüsyonunun uygulanmasından sonra en az 60 dakika boyunca ve tavşanlara %0.1 ve %0.3'lük solüsyonların uygulanmasından sonra en az 90 dakika boyunca önemli ölçüde azalmış. Enalkiren, anestezi uygulanmış maymunlarda korneaya topikal uygulama sonrasında sistemik AB ve kalp hızını etkilememiş. Enalkirenin GİB düşürücü aktivitesi, GİB'in modülasyonunda RAAS'ın fonksiyonel bir rolü olabileceğini düşündürmüştür [67].

Lotti ve diğerleri (1990) gerçekleştirdikleri bir çalışmada, bir ACE inhibitörü olan MK-422'nin (enalapril) %0.0005–0.5 konsantrasyonlarının Afrika Yeşil maymunlarında GİB'i anlamlı ölçüde düşürdüğünü göstermiştir. Tonografi bulguları, MK-422'nin GİB düşürücü etkisini tamamen açıklayamamakla birlikte, konvansiyonel AH çıkış miktarında %21 oranında bir artış göstermiştir. İndometazin veya pilokarpin ile yapılan ön tedavi, MK-422'nin GİB'i düşürme etkisini spesifik olarak zayıflatmıştır. Bu veriler, MK-422'nin bradikinin yıkımını engelleme yoluyla gözde endojen PG üretimini destekleyerek GİB'i azaltabileceğini düşündürmüştür [70].

Agarwal ve diğerleri (2014, 2018) gerçekleştirdiği çalışmalarda, ACE inhibitörlerinin topikal uygulama sonrası GİB üzerindeki etkilerini incelemişler. Bilinçli normotansif tavşan modellerinde topikal uygulamasını takiben 10. saatte GİB'de anlamlı bir düşüş saptamışlar. Aynı çalışmalarda, %1 ve %2.9 enalapril maleat çözeltileri ile GİB'de maksimum azalma uygulamadan 4 saat sonra gözlenmiş ve bu etkinin 10 saatten uzun sürdüğü rapor edilmiş. Ayrıca, hem enalapril maleat hem de bir ARB olan losartanın, normotansif ve hipertansif sıçan modellerinde benzer şekilde GİB'i düşürme potansiyeli gösterdiği bildirilmiştir [83].

Abrams ve diğeri (1991) topikal olarak uygulanan bir ACE inhibitörünün GİB, serum ve AH'deki RAAS yolağı bileşenleri üzerindeki etkilerini aynı anda incelemek ve ACE inhibitörünün sistemik etkilerini izlemek için kullanmış. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü SCH 33861 köpek gözüne topikal olarak uygulandığında GİB'i timolole benzer miktarlarda azaltmış [84].

Harry ve diğeri (2015) bir ARB olan oral losartan tedavisinin farelerde deneysel GİB yükselmesine bağlı RGH ölümünü azaltıp azaltmadığını belirlemek amacıyla CD1 farelerinde GİB artışı üretilmiş ve tek taraflı optik sinir ezilmesi gerçekleştirmiş. Farelere anjiyotensin reseptörlerini inhibe etme etkilerini test etmek için oral losartan, spironolakton, enalapril verilmiş ve kontrol gurubu olarak ilaç verilmemiş. Retina gangliyon hücre kaybı, akson sayımlarında ve RGH gövdelerinde β -tubulin etiketlemesi ile ölçülmüş. RGH hasarını modüle edebilen skleral değişiklikler, aksiyel uzunluk, skleral kalınlık, retinal tabaka kalınlıkları, basınç-gerinim davranışı, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu, Western blot ve immünohistokimya ile anjiyotensin reseptörleri ve yollarının incelenmesi ölçülmüş. Losartan tedavisinin RGH kaybını önlediği görülmüş. Spironolakton ve enalapril tedavileriyle ise kısmi kayıp görülmüş. Losartanla elde edilen daha düşük RGH kaybı, spironolakton veya enalapril ile elde edilen kayıptan önemli ölçüde daha azmış. Losartan, ekstraselüler sinyalle ilişkili kinaz aktivitesinde azalma ve kontrollü GİB altında skleral kalınlık modifikasyonu dâhil olmak üzere glokomun etkilerini inhibe ettiği düşünülmüş. Losartanın glokomlu fare gözündeki nöroprotektif etkisinin optik sinir başında etrafındaki sklerada adaptif değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmüş [85].

Vaajanen ve diğeri (2008) normotansif tavşan gözünde ekzojen AT-2 ve onun parçalanma metaboliti olan AT-1-7'nin GİB ve AH dinamikleri üzerine etkisini değerlendirmiş. İntravitreal uygulanan AT-1-7, 1 ila 5 saat içinde GİB'i düşürmüştü. Bu etki seçici AT-1-7 antagonisti A-779 ve kısmen seçici AT-2 tip 2 reseptör antagonisti PD12319 tarafından ortadan kaldırılmış. Bir AT-2 tip 1 reseptör blokörü olan olmesartan AT-1-7 ile aynı anda uygulandığında, herhangi bir antagonizma görülmemiş. Bir AT-2 tip 2 reseptör agonisti olan CGP42112 ve AT-2'nin intravitreal uygulanması GİB'i önemli ölçüde etkilememiş, aynı zamanda bu bileşiklerin topikal uygulanması GİB'i değiştirmemiş. Anjiyotensin-2, doza bağlı olarak AH çıkış miktarını önemli ölçüde azaltırken AT-1-7 hiçbir etki göstermemiş. Anjiyotensin-1-7 biyolojik olarak aktif bir vazodilatör, antiproliferatif heptapeptittir ve AT-2'nin etkisini ortadan kaldırır. Normotansif tavşan gözünde AH çıkış miktarını değiştirmeden, muhtemelen seçici bir MasR ile GİB'i azalttığı düşünülmüş [86].

Hongwei Yang ve diğerkleri (2009) AT-2 tip 1 reseptör blokeri olan kandesartanın, glokom hayvan modelinde RGH nörotoksitesine karşı nöroprotektif etkisini araştırmışlar. Sıçanlarda bir gözde kronik olarak yüksek GİB oluşturmak üç episkleral damarı yakmışlar. Sıçanlar daha sonra oral yoldan kandesartan (1 mg/kg/gün) ile tedavi edilmiş. Onuncu haftada, RGH sağ kalımının kantifikasyonu ve AT-2 tip 1 reseptörünü retinal lokalizasyonunun incelenmesi için immünohistokimya kullanılmış. Diğerkontrol gözleriyle karşılaştırıldığında, deneysel dönem boyunca yaklaşık 2,5 katlık tutarlı bir şekilde yüksek GİB varmış. On haftalık kandesartan tedavisinin sonunda, AB'de herhangi bir değışiklik kaydedilmemiş. Normal GİB'e sahip karşı taraf kontrol gözleriyle karşılaştırıldığında, kronik, yüksek GİB'e sahip gözlerin santral retinasındaki RGH sağ kalım oranı, tedavi edilmeyen hayvanlarda %46.5 ve kandesartan ile tedavi edilen hayvanlarda %84.2 olarak bulunmuş. Normal GİB'e sahip sıçan gözlerinin retinasında, retinal damarlar AT-2 tip 1 reseptörü için pozitif bulunmuş. On haftalık GİB artışından sonra retinanın immünohistokimyasal analizi, kandesartan ile tedavi edilen sıçanlarda çok sayıda AT-2 tip 1 reseptör pozitif RGH olduğunu, plasebo ile tedavi edilen sıçanlarda ise belirgin bir AT-2 tip 1 reseptör azalması olduğunu göstermişler. Sıçan kronik glokom modelinde kandesartan kullanılarak yapılan farmakolojik tedavinin, RGH kaybına karşı önemli nöroproteksiyon sağlamakta olduğu düşünölmüş [87].

Ralph J Hazlewood ve diğerkleri (2018) ARB'lerin, glokom tedavisinde nöroprotektif ve GİB düşürücü etkileri açısından araştırılmıştır, ancak raporlar muhtemelen farklı bileşikler ve modeller kullanıldığı için tutarsızdır. Burada, glokom patogeneğinde önemli bir rol oynadığına inanılan GİB ve TGF- β sinyalizasyonu üzerindeki etkilerinin bire bir karşılaştırmaları için üç ARB seçilmiş losartan, irbesartan, telmisartan ve plasebo kontroller olmak üzere farelere 7 güne kadar yem yoluyla verilmiş. Göz, beyin ve plazmadaki ilaç konsantrasyonları sıvı kromatografi kütle spektrometrisi ile değıerlendirilmiş. Fare grupları rastgele farklı tedavilere atanmış. Göz içi basınç ve AB, ARB tedavisinden önce ve sonra ölçölmüş. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin retinadaki TGF- β sinyalizasyonu üzerindeki etkileri fosforile edilmiş Smad2 (pSmad2) immünohistokimyası ile değıerlendirilmiş. Losartan, irbesartan ve telmisartanın fizyolojik konsantrasyonları ilaç uygulamasından sonra göz, beyin ve plazmada tespit edilmiş. Kan basıncı plasebo ile karşılaştırıldığında tüm ARB'ler tarafından önemli ölçüde azalmış. Plasebo kontrolle karşılaştırıldığında, GİB irbesartan ve telmisartan ile önemli ölçüde azalmış, ancak losartan ile azalmamış. Retina gangliyon hücrelerde gözlenen konstitütif pSmad2 floresansı telmisartan ile önemli ölçüde azalmış ancak losartan ve irbesartan ile azalmamış. Anjiyotensin reseptör blokerleri için yem

yoluyla uygulama, OAB'nin düşmesiyle kanıtlandığı gibi etkili bir iletim yöntemidir. Anjiyotensin reseptör blokerleri, GİB'i düşürme ve TGF- β sinyallemesini azaltma yetenekleri bakımından farklılık gösterir. Glokom patogeneğinde GİB ve TGF- β 'nin önemli rolleri göz önüne alındığında, telmisartan gibi ikili etkiye sahip spesifik ARB'ler, glokomu tedavi etmek için diğer ARB'lerden daha etkili olabileceği düşünülmüş [64].

Martin Kallab ve diğerleri (2021) γ -siklodekstrin (γ CD) bazlı irbesartan %1.5 göz damlası ve kandesartan %0.15 göz damlasının tavşan gözlerine tek ve çoklu topikal uygulama sonrasında oküler farmakokinetik, biyodağılım ve lokal tolerabilitesini değerlendirmek amacıyla randomize kontrollü çalışmada, toplam 59 Yeni Zelanda beyaz albino tavşanı ardışık olarak iki çalışma grubuna atanmış. Grup 1 (n = 31) %1.5 irbesartan ve grup 2 (n = 28) kandesartan %0.15 göz damlası almış. Tavşanlar, tek doz uygulamasından 5 gün sonra önceden tanımlanmış zaman noktasında ötenazi yapılırken, çoklu doz hayvanları 5 gün boyunca günde 2 kez doz aldı ve ardından son doz uygulamasından 1 saat sonra ötenazi yapılmış. İlaç konsantrasyonu, sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) kullanılarak retina dokusunda, vitreusta, AH, kornea dokusunda ve venöz kan örneklerinde ölçülmüş. Maksimum ilaç konsantrasyonu (C max), maksimum ilaç konsantrasyonu süresi(T max) , yarı ömür ve farmakokinetik parametreler hesaplanmış. Lokal tolere edilebilirliği değerlendirmek için altı ek tavşana 28 gün boyunca bir göze günde iki kez %1.5 irbesartan göz damlası verilmiş. Çoklu dozlama için, retinal dokuda gözlenen Cmax ortalaması irbesartan için 338 ± 124 ng/g ve kandesartan için 36 ± 10 ng/g iken, ortalama vitreus konsantrasyonları sırasıyla 13 ± 5 ng/g ve <2 ng/g imiş. Hem irbesartanın (Cmax 5.64 ± 4.08 ng/mL) hem de kandesartanın (Cmax 4.32 ± 1.04 ng/mL) en yüksek plazma konsantrasyonlarına, tek uygulamadan 0.5 saat sonra (Tmax) ulaşılmış. Lokal tolerabilite olumluymuş ve tedavi edilen ve kontrol gözleri arasında dikkate değer bir fark yokmuş. Bu sonuçlar, γ CD bazlı nanopartikül göz damlalarındaki irbesartan ve kandesartanın, tavşan gözündeki retina dokusuna farmakolojik olarak ilgili konsantrasyonlarda iletilebileceğini göstermiştir [88].

Bu çalışmalar, nörodejenerasyonun düzenlenmesinde, ARB'lerin GİB'i düşürme ve nöroprotektif ajanlar olarak hareket etme konusundaki ikili yeteneği, glokomu tedavi etmek için yeni etkili yollar ararken umut vericidir [64, 89, 90].

Qasim Hussein ve diğerleri (2017) kortikosteroid ile oluşturulan oküler hipertansiyonlu tavşan gözlerinde telmisartanın topikal formunun olası GİB düşürücü etkisini değerlendirmek için, telmisartan damlasının (%0.25) hipertansif tavşan gözlerinde damlatıldıktan bir gün

sonra ortalama GİB'i (%2.5) azaltabildiğini ve damlatıldıktan 7 gün sonra ulaşılan pik ortalama GİB düşüşünün (%6.25) olduğunu göstermiş. Ayrıca, telmisartanın damlasının (%0.5) hipertansif tavşan gözlerinde damlatıldıktan bir saat sonra ortalama GİB'i (%2.8) azaltabildiğini ve damlatıldıktan 7 gün sonra ulaşılan pik ortalama GİB düşüşünün (%11.83) olduğunu göstermiş. Telmisartan (%1), hipertansif tavşan gözlerinde damlatıldıktan bir gün sonra ortalama GİB'i (%12) azaltmış ve damlatıldıktan 7 gün sonra ulaşılan pik ortalama GİB düşüşü (%20.33) olmuştur [91].

Literatürdeki başka çalışmalarda ARB'lerin GİB üzerindeki etkisinin olmadığı veya olumsuz etkisinin olduğunu gösteren çalışmalarda mevcut.

Kazuya Oikawa ve diğerleri (2024) telmisartanın normal ve glokomlu kedilerde GİB, OAB ve oküler PB üzerine etkisini belirlemek amacıyla 6 normal yetişkin kedide 4 haftalık bir çalışma yürütülmüş, ardından spontan glokomlu 37 kedi ve 11 yaş eşleştirilmiş normal kedide 6 aylık daha uzun bir çalışma gerçekleştirilmiş. Telmisartan (1 mg/kg/gün) ve plasebo taşıyıcısı günde 1 kez oral yoldan uygulanmış. İlk normal kedi kohortunda herhangi bir çalışma fazı arasında veya ikinci çalışmada herhangi bir zaman noktasında telmisartan ve plasebo ile tedavi edilen glokomatöz kediler arasında GİB, OAB ve oküler PB'de önemli bir fark tespit edilmediği görülmüş [92].

Henrietta Ho ve diğerleri (2016) çok etnikli Asyalı popülasyonda yürütülen bir çalışmada, Çinli, Malay ve Hintli bireylerden oluşan 10.033 katılımcının verileri kullanılarak sistemik ilaç kullanımı ile GİB arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Çalışmada özellikle ACE inhibitörleri, ARB ve β -bloker kullanan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Analizler sonucunda, sistemik ACE inhibitörleri ve ARB kullanımının daha yüksek GİB ile ilişkili olduğu saptanmış; ancak bu ilişkilerin, en iyi ihtimalle, yalnızca mütevazı düzeyde olduğu belirtilmiştir [93].

İngiltere'de yaşlı bireylerden oluşan 7093 katılımcının incelendiği bir popülasyon temelli çalışmada, sistemik ilaç kullanımı ile GİB arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Analize dâhil edilen ilaç sınıfları ACE inhibitörleri, ARB, α -blokerler, β -blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), diüretikler, nitratlar, statinler, insülin, biguanidler, sülfonilüreler, aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar olmuştur. Çalışma bulgularına göre, sistemik β -bloker ve nitrat kullanımının bağımsız olarak daha düşük GİB ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, ACE inhibitörleri ve ARB kullanımı ile GİB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir [94].

Gutenberg sağlık çalışması kapsamında, Almanya'nın orta batı bölgesinde yürütülen popülasyona dayalı, prospektif ve gözlemsel bir kohort çalışmasında, 13.527 katılımcının kardiyovasküler ilaç kullanımı ile GİB arasındaki ilişki analiz edilmiş. Değerlendirilen ilaç grupları arasında periferik vazodilatörler, diüretikler, β -blokerler, KKB, RAAS blokerleri, ACE inhibitörleri ve ARB, nitratlar, diğer antihipertansif ajanlar, aspirin ve statinler yer almıştır. Yapılan analizler sonucunda, ACE inhibitörleri ve ARB kullanımının GİB üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır [95].

Gareth Leung ve diğerleri (2023) sistemik antihipertansif ilaçlar ile GİB ve glokom arasındaki ilişkiye dair meta-analiz çalışmasında antihipertansif ilaçlar arasında β -blokerler, KKB, ACE inhibitörleri, ARB ve diüretiklere bakılmış. alışmalar, glokom ile sistemik antihipertansif ilaçlar arasındaki ilişkiyi ve glokomu veya oküler hipertansiyonu olmayan kişilerde sistemik antihipertansif ilaçlar ile GİB arasındaki ilişkiyi incelemişler. İncelemeye 10 alışma dâhil edilmiş. Gz içi basıncı ile ilgili 3 çalışma kesitsel iken, glokom ile ilgili 8 çalışma öncelikli olarak gözlemsel imiş. Meta-analizde, β -blokerler daha düşük glokom olasılığı ve daha düşük GİB ile ilişkilendirilmiş. Kalsiyum kanal blokerleri glokom riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir ancak GİB ile ilişkilendirilmemiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB'ler ve diüretikler ile glokom ve GİB arasında tutarlı bir ilişki saptanmamıştır [96].

Lee ve diğerleri (2023) hipertansiyon tanısı almış hastalarda PAAG riskleri üzerine antihipertansif ilaçların etkisini belirlemeyi amaçlamışlar. Hipertansiyon tanısı almış ve sonrasında PAAG tanısı almış toplam 5.195 hasta analiz edilmiş. Antihipertansif ilaçlar 5 tre ayırmışlar: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB, KKB, β -blokerler ve diüretikler. Göreceli riskler hesaplanmış; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, yaşam tarzı, eşlik eden hastalıklar, OAB, takip süresi ve diğer antihipertansif ilaç türlerinin kullanımı ayarlandıktan sonra, ARB ve KKB'nin PAAG risklerini hafifçe artırdığı bulunmuş. ARB'nin diüretiklerle ve KKB ile kombinasyonları da PAAG riskini artırdığı bulunmuş. Artmış OAB, ilaç ve terapötik etki ile PAAG arasındaki ilişkileri belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtilmiş [97].

Mevcut literatür taramasına baktığımızda ARB'lerin sistemik kullanımının popülasyon temelli çalışmalarda GİB'e herhangi bir etkisi gösterilememiş ancak randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Anjiyotensin reseptör blokerlerinin topikal kullanımında GİB düşüşü sağlanmış ancak uzun süreli takipler yapılmamış ve RSLT zerindeki etkisine bakılmamış.

Çalışmamız insanlarda sistemik telmisartan kullanımının GK, GİB, RSLT, GA, optik biyometri parametreleri üzerindeki etkisini en az 6 ay boyunca inceleyen ilk çalışma olması dolayısıyla benzersizdir.

Çalışmamızda her iki grupta başlangıç, 1. ay ve 3. ayda GK, c/d oranı ve farklı saat dilimlerinde (8:30, 11:30 ve 15:30) GİB değerleri karşılaştırılmıştır. Başlangıç, 1. ay ve 3. ay arasında muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Kontrol grubunun 6. ay muayenelerinde de anlamlı fark bulunmamış. Ancak glokom grubunda GK, başlangıç döneminde $0,55 \pm 0,33$, 1. ayda $0,55 \pm 0,33$, 6. ayda $0,53 \pm 0,33$ olarak ölçülmüştür. Başlangıçta ve 1. ayda GK sabit kalmış gibi görünse de, 6. aya gelindiğinde belirgin bir azalma eğilimi gözlenmiştir bunun sebebi olarak zamanla katarakt gelişimi ve glokom hastalarının oküler yüzeylerinde meydana gelen tahribata bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda telmisartanın OAB düşürmesi, ilacın sistemik dolaşıma yeterince geçtiğini göstermektedir. Ancak, her iki grupta GİB’te anlamlı bir düşüş gözlenmemesi, telmisartanın kan–aköz bariyerini yeterince geçemediğini ya da bu bariyeri geçmiş olsa bile GİB üzerinde anlamlı bir düşürücü etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar, sağlıklı bireylerde ortalama RNFL kalınlığının yıllık yaklaşık $-0,50 \mu\text{m}$ oranında azaldığını göstermektedir [98]. Çalışmamızda glokom hastalarının ort. RSLT kalınlığında 3. ve 6. ayda azalma eğilimi gözlenmiş (ort $1 \mu\text{m}$.) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ganglion hücre kompleksinde de 3. ve 6. ayda azalma görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubunda da 3. ve 6. aylarda RSLT ve GHK’de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda, glokom grubundaki hastaların ort. RSLT başlangıç değerleri kontrol grubuna kıyasla daha düşük olması, glokom grubundaki hastaların başlangıç, 3. ve 6. ay GİB değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olması gibi nedenlerin RSLT’deki progresyonun başlıca nedeni olarak görmekteyiz ve sonuç olarak çalışmamız telmisartanın RSLT’deki incelmeyi durdurmadığını göstermiştir. Bunun sebebi olarak telmisartanın hedef GİB’i yeteri kadar düşürememiş olması ve aynı zamanda ilacın sistemik kullanımının kan–retina bariyerini yeteri kadar geçemediğini veya geçmiş olsa bile reseptör düzeyindeki etkisinin olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda her iki grupta da GA parametrelerinden VFI, PSD ve MD değerlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiş olması bize ort. RSLT’deki incelmenin yapısal hasarın

fonksiyonel hasardan önce başladığını göstermiştir. Bu sebeple glokom hastalarında progresyon takibinde RSLT'nin önemi bir kez daha ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda optik biyometri parametrelerinden AD ve ACD bakılmış olup 3. ve 6. aydaki değerleri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da 3. ve 6. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu da bize sistemik telmisartanın ön kamera derinliğine bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızın sınırlılıkları olarak; telmisartan kullanmayan PAAG'li ve sağlıklı gruplarının olmaması, hastaların telmisartanı her gün düzenli olarak kullanıp kullanmadıkları sayılabilir.



6. SONUÇ

Telmisartanın sistemik kullanımının OAB düşürmede ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirmede faydası olsa da, glokom yönetiminde GİB düşüşü ve RSLT’de progresyon durdurucu etkisinin yeteri kadar olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamız glokom hastalarında GİB’in düşük olmasına rağmen hastaya özgü hedef GİB değeri sağlanamazsa RSLT’de progresyon devam edebileceğini göstermiştir.

Bu çalışma, literatürde insanlarda sistemik telmisartan kullanımı ile OAB’nin kontrol altına alındığı bir hasta grubunda, PAAG tanılı olgular ve sağlıklı bireylerin glokom parametrelerinin 6 ay boyunca takip edilerek karşılaştırıldığı, ARB ile glokom ilişkisini inceleyen önemli ve özgün bir çalışmadır.

Anjiyotensin reseptör blokerlerinin GİB, RSLT ve GA üzerindeki biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için, randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız hipertansiyon için başlanan sistemik telmisartan dozuna odaklandığından, farklı dozların, farklı kullanım şekillerinde ve diğer ARB’lerin klinik olarak etkili olup olamayacağı önemli bir araştırma konusudur.

KAYNAKÇA

1. Weinreb R.N., Khaw. Primary open-angle glaucoma Lancet. 2004;363(9422):1711–1720. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16257-0.
2. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures Am. J. Ophthalmol. 1998;126(4):487–497. doi: 10.1016/S0002-9394(98)00223-2.
3. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension. Am J. Ophthalmol. 1998;126(4):498–505. doi: 10.1016/S0002-9394(98)00272-4.
4. Choudhary, R., et al., *Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders*. Journal of current ophthalmology, 2017. 29(1): p. 7-16.
5. Appel, G.B. and A.S. Appel, *Angiotensin II receptor antagonists: role in hypertension, cardiovascular disease, and renoprotection*. Progress in cardiovascular diseases, 2004. 47(2): p. 105-115.
6. Holappa, M., H. Vapaatalo, and A. Vaajanen, *Local ocular renin–angiotensin–aldosterone system: Any connection with intraocular pressure? A comprehensive review*. Annals of Medicine, 2020. 52(5): p. 191-206.
7. <5439-17113-1-PB.pdf>.
8. Vaajanen, A. and H. Vapaatalo, *Local ocular renin–angiotensin system—a target for glaucoma therapy?* Basic & clinical pharmacology & toxicology, 2011. 109(4): p. 217-224.
9. Holappa, M., H. Vapaatalo, and A. Vaajanen, *Many Faces of Renin-angiotensin System - Focus on Eye*. Open Ophthalmol J, 2017. 11: p. 122-142.
10. Wolf, G., et al., *Angiotensin II-induced hypertrophy of cultured murine proximal tubular cells is mediated by endogenous transforming growth factor-beta*. The Journal of clinical investigation, 1993. 92(3): p. 1366-1372.
11. Morgan, J.E., *Genetics of*. Textbook of Ophthalmology (eds) Easty DL and Sparrow JM, Vol I, Oxford Med. Pub, 1998, pp.702-708.
12. Salim, S. and M.B. Shields, *Glaucoma and systemic diseases*. Survey of ophthalmology, 2010. 55(1): p. 64-77.
13. Gittinger JW, J., *Chiasmal*. In: Albert DM, Jakabiec, eds Principles.
14. Kanski, J., *Glokomlar: Klinik oftalmoloji, Dördüncü baskı*. Çeviri Ed: Oraglı K: M: Great Britain Butterworth-Heinemann LTD, 1999: p. 183-209.
15. Flammer, J., et al., *The impact of ocular blood flow in glaucoma*. Progress in retinal and eye research, 2002. 21(4): p. 359-393.
16. Anderson, D., *Glaucoma, capillaries and pericytes. 1. Blood flow regulation*. Ophthalmic Literature, 1997. 1(50): p. 18.
17. Turaçlı, E., M. Önal, and I.G. Yalvaç, *Ankara*. 2003, SFN.
18. Dreyer, E.B., et al., *Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma*. Archives of ophthalmology, 1996. 114(3): p. 299-305.
19. Quigley, H.A., *Ganglion cell death in glaucoma: pathology recapitulates ontogeny*. Australian and New Zealand journal of ophthalmology, 1995. 23(2): p. 85-91.
20. Garcia-Valenzuela, E., et al., *Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma*. Ophthalmic Literature, 1996. 1(49): p. 36.
21. Bengtsson, B., et al., *Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial*. Ophthalmology, 2007. 114(2): p. 205-209.

22. Bhan, A., et al., *Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen*. Investigative ophthalmology & visual science, 2002. 43(5): p. 1389-1392.
23. Armaly, M.F., et al., *Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study: I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects*. Archives of ophthalmology, 1980. 98(12): p. 2163-2171.
24. Aao, Section 10: *Glaucoma*
American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course. 2023, San Francisco: American Academy of Ophthalmology.
25. Brandt, J.D., et al., *Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary open-angle glaucoma*. Ophthalmology, 2012. 119(3): p. 437-442.
26. Mitchell, P., et al., *The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology, 1999. 106(10): p. 2010-2015.
27. Xu, L., et al., *High myopia and glaucoma susceptibility: the Beijing Eye Study*. Ophthalmology, 2007. 114(2): p. 216-220.
28. Wong, T.Y., et al., *Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population*. Ophthalmology, 2003. 110(1): p. 211-217.
29. de Voogd, S., et al., *Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma?: The Rotterdam Study*. Ophthalmology, 2006. 113(10): p. 1827-1831.
30. American Academy of, O., Section 10: *Glaucoma*. In: *Basic and Clinical Science Course*. 2023, San Francisco: American Academy of Ophthalmology.
31. Costa, V.P., et al., *Ocular perfusion pressure in glaucoma*. Acta ophthalmologica, 2014. 92(4): p. e252-e266.
32. Ran, A.R., et al., *Deep learning in glaucoma with optical coherence tomography: a review*. Eye, 2021. 35(1): p. 188-201.
33. de Moraes, C.G., et al., *Management of advanced glaucoma: characterization and monitoring*. Survey of ophthalmology, 2016. 61(5): p. 597-615.
34. McMonnies, C.W., *Glaucoma history and risk factors*. Journal of optometry, 2017. 10(2): p. 71-78.
35. LK, M., *Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma*. Am J Ophthalmol, 1991. 111: p. 51-55.
36. Diniz-Filho, A., et al., *Association between intraocular pressure and rates of retinal nerve fiber layer loss measured by optical coherence tomography*. Ophthalmology, 2016. 123(10): p. 2058-2065.
37. Derich, R., *Cholinergic agents*. Glaucoma science and practice. Thieme, New York, 2003: p. 383-390.
38. GF, N., *Ocular cholinergic agents*. The glaucomas, 1996. 3: p. 1399-1407.
39. Shields, M.B. and M.B. Shields, *Textbook of glaucoma*. Vol. 3. 1998: Williams & Wilkins Baltimore:.
40. Fraunfelder, F.T., *Drug-induced ocular side effects*. Folia Ophthalmologica Japonica, 1996. 47(7): p. 770-773.
41. Türker, G., *Hiperozmotikler Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu klinik Uygulamalı Glokom Kursu*, Hasanreisoglu B ve Ark. Yıldırım Basımevi, Ankara, 1992: p. 114-116.
42. Camras, C.B., et al., *Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy: efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients*. Ophthalmology, 1996. 103(11): p. 1916-1924.

43. Kunikullaya, K., V. Ananthakrishnan, and J. Goturu, *Robert Tigerstedt and the discovery of renin—a revisit*. International journal of cardiology, 2012. 158(1): p. 1-5.
44. Forrester, S.J., et al., *Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology*. Physiological reviews, 2018. 98(3): p. 1627-1738.
45. Guang, C., et al., *Three key proteases—angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin—within and beyond the renin-angiotensin system*. Archives of cardiovascular diseases, 2012. 105(6-7): p. 373-385.
46. Bernstein, K.E., et al., *A modern understanding of the traditional and nontraditional biological functions of angiotensin-converting enzyme*. Pharmacological reviews, 2013. 65(1): p. 1-46.
47. Cheng, Z.J., H. Vapaatalo, and E. Mervaala, *Angiotensin II and vascular inflammation*. Med Sci Monit, 2005. 11(6): p. 194-205.
48. Pbmw, T., *Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists*. Pharmacol Rev, 1993. 45: p. 205-251.
49. Colafella, K.M.M., D.M. Bovée, and A.J. Danser, *The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets*. Experimental eye research, 2019. 186: p. 107680.
50. Wilkinson-Berka, J.L., et al., *Angiotensin II and aldosterone in retinal vasculopathy and inflammation*. Experimental eye research, 2019. 187: p. 107766.
51. Holappa, M., J. Valjakka, and A. Vaajanen, *Angiotensin (1-7) and ACE2, “the hot spots” of renin-angiotensin system, detected in the human aqueous humor*. The Open Ophthalmology Journal, 2015. 9: p. 28.
52. Igić, R., *Four decades of ocular renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems (1977–2017)*. Experimental eye research, 2018. 166: p. 74-83.
53. Milenkovic, V.M., et al., *Regulation of the renin expression in the retinal pigment epithelium by systemic stimuli*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2010. 299(2): p. F396-F403.
54. Kramkowski, K., A. Mogielnicki, and W. Buczek, *The physiological significance of the alternative*. J. Physiol. Pharmacol, 2006. 57: p. 529-539.
55. Fletcher, E.L., et al., *The renin–angiotensin system in retinal health and disease: its influence on neurons, glia and the vasculature*. Progress in retinal and eye research, 2010. 29(4): p. 284-311.
56. Senanayake, P.d., et al., *Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina*. Investigative ophthalmology & visual science, 2007. 48(7): p. 3301-3311.
57. Vaajanen, A., et al., *The expression of Mas-receptor of the renin–angiotensin system in the human eye*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2015. 253: p. 1053-1059.
58. Satofuka, S., et al., *Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by inhibiting nonproteolytic activation of prorenin*. Investigative ophthalmology & visual science, 2006. 47(6): p. 2686-2692.
59. Kaneshiro, Y., et al., *Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro) renin receptor-transgenic rats*. Journal of the American Society of Nephrology, 2007. 18(6): p. 1789-1795.
60. Hou, Y. and N.A. Delamere, *The influence of angiotensin II on cytoplasmic sodium in cultured rabbit nonpigmented ciliary epithelium*. American Journal of Physiology, 2002.
61. Budavari, S., et al., *The Merk Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals 13 Ed*, Merck and Co. Inc., whitehouse station, NJ, 2001. 1097: p. 1946.
62. Saudagar, R. and S. Samuel, *Formulation development and evaluation of topical film-forming lotion containing butenafine hydrochloride*. Asian Journal of Pharmacy and Technology, 2016. 6(4): p. 238-248.

63. Michel, M.C., et al., *A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists*. Pharmacological reviews, 2013. 65(2): p. 809-848.
64. Hazlewood, R.J., et al., *Differential effects of angiotensin II type I receptor blockers on reducing intraocular pressure and TGF β signaling in the mouse retina*. PLoS One, 2018. 13(8): p. e0201719.
65. Shah, G.B., et al., *Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma*. Journal of cardiovascular pharmacology, 2000. 36(2): p. 169-175.
66. Inoue, T., et al., *The effect of topical CS-088, an angiotensin AT1 receptor antagonist, on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in rabbits*. Current eye research, 2001. 23(2): p. 133-138.
67. GIARDINA, W.J., et al., *Intraocular pressure lowering effects of the renin inhibitor ABBOTT-64662 diacetate in animals*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 1990. 6(2): p. 75-83.
68. Nitta, E., et al., *Aldosterone: a mediator of retinal ganglion cell death and the potential role in the pathogenesis in normal-tension glaucoma*. Cell Death & Disease, 2013. 4(7): p. e711-e711.
69. Osusky, R., et al., *Individual measurements of angiotensin II concentrations in aqueous humor of the eye*. European journal of ophthalmology, 1994. 4(4): p. 228-233.
70. LOTTI, V.J. and N. PAWLOWSKI, *Prostaglandins mediate the ocular hypotensive action of the angiotensin converting enzyme inhibitor MK-422 (enalaprilat) in African green monkeys*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 1990. 6(1): p. 1-7.
71. Inoue, T., T. Yokoyama, and H. Koike, *The effect of angiotensin II on uveoscleral outflow in rabbits*. Current Eye Research, 2001. 23(2): p. 139-143.
72. Nilsson, S.F., et al., *Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F $_{2\alpha}$ -1-isopropylester in the cynomolgus monkey*. Experimental eye research, 1989. 48(5): p. 707-716.
73. Weinreb, R.N., et al., *Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways*. Survey of ophthalmology, 2002. 47: p. S53-S64.
74. Momose, N., et al., *Captopril inhibits endothelin-1 secretion from endothelial cells through bradykinin*. Hypertension, 1993. 21(6_pt_2): p. 921-924.
75. Haefliger, I., J. Flammer, and T. Lüscher, *Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery*. Investigative ophthalmology & visual science, 1992. 33(7): p. 2340-2343.
76. Yao, K., et al., *Endothelium-dependent regulation of vascular tone of the porcine ophthalmic artery*. Investigative ophthalmology & visual science, 1991. 32(6): p. 1791-1798.
77. Kotikoski, H., et al., *Comparison of nitric oxide donors in lowering intraocular pressure in rabbits: role of cyclic GMP*. Journal of ocular pharmacology and therapeutics, 2002. 18(1): p. 11-23.
78. Garhöfer, G. and L. Schmetterer, *Nitric oxide: a drug target for glaucoma revisited*. Drug Discovery Today, 2019. 24(8): p. 1614-1620.
79. Costagliola, C., et al., *Effect of oral captopril (SQ 14225) on intraocular pressure in man*. European journal of ophthalmology, 1995. 5(1): p. 19-25.
80. Chiselita, D., P. Vancea, and I. Haulica, *Efectuel hipotonizant ocular indus de un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (Captopril)*. Oftalmologia, 1996. 40: p. 18-25.

81. Costagliola, C., et al., *Effect of oral losartan potassium administration on intraocular pressure in normotensive and glaucomatous human subjects*. Experimental eye research, 2000. 71(2): p. 167-171.
82. WATKINS, R.W., et al., *Topical ocular hypotensive effects of the novel angiotensin converting enzyme inhibitor SCH 33861 in conscious rabbits*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 1987. 3(4): p. 295-307.
83. Agarwal, R., et al., *Mechanisms of angiotensin converting enzyme inhibitor-induced IOP reduction in normotensive rats*. European Journal of Pharmacology, 2014. 730: p. 8-13.
84. ABRAMS, K.L., et al., *Angiotensin converting enzyme system in the normal canine eye: pharmacological and physiological aspects*. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 1991. 7(1): p. 41-51.
85. Quigley, H.A., et al., *Losartan treatment protects retinal ganglion cells and alters scleral remodeling in experimental glaucoma*. PLoS One, 2015. 10(10): p. e0141137.
86. Vaajanen, A., et al., *Angiotensin (1-7) reduces intraocular pressure in the normotensive rabbit eye*. Investigative ophthalmology & visual science, 2008. 49(6): p. 2557-2562.
87. Yang, H., et al., *Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor blocker in a rat model of chronic glaucoma*. Investigative ophthalmology & visual science, 2009. 50(12): p. 5800-5804.
88. Kallab, M., et al., *Bio-distribution and pharmacokinetics of topically administered γ -cyclodextrin based eye drops in rabbits*. Pharmaceuticals, 2021. 14(5): p. 480.
89. Semba, K., et al., *Renin–angiotensin system regulates neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma*. Cell death & disease, 2014. 5(7): p. e1333-e1333.
90. Kimura, A., et al., *Targeting oxidative stress for treatment of glaucoma and optic neuritis*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017. 2017(1): p. 2817252.
91. Hussein, M.Q., H.M. Kadim, and W.K. Abdulsahib, *Effect of telmisartan on intraocular pressure in induced open angle glaucoma in rabbits*. Int J Sci Res ISSN, 2017. 6(10): p. 1565-661.
92. Oikawa, K., et al., *Effects of Telmisartan on Intraocular Pressure, Blood Pressure, and Ocular Perfusion Pressure in Normal and Glaucomatous Cats*. Translational Vision Science & Technology, 2024. 13(9): p. 15-15.
93. Ho, H., et al., *Association of systemic medication use with intraocular pressure in a multiethnic Asian population: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study*. JAMA ophthalmology, 2017. 135(3): p. 196-202.
94. Khawaja, A.P., et al., *Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study*. Ophthalmology, 2014. 121(8): p. 1501-1507.
95. Höhn, R., et al., *Cardiovascular medication and intraocular pressure: results from the Gutenberg Health Study*. British journal of ophthalmology, 2017. 101(12): p. 1633-1637.
96. Leung, G., et al., *A Systematic review and meta-analysis of systemic antihypertensive medications with intraocular pressure and glaucoma*. American Journal of Ophthalmology, 2023. 255: p. 7-17.
97. Lee, J.S., et al., *Effect of antihypertensive medications on the risk of open-angle glaucoma*. Scientific reports, 2023. 13(1): p. 16224.
98. Tatham, A.J. and F.A. Medeiros, *Detecting structural progression in glaucoma with optical coherence tomography*. Ophthalmology, 2017. 124(12): p. S57-S65.