

Oftalmolojide Prostaglandinler

PROSTAGLANDINS IN OPHTHALMOLOGY

Gökhan ÖZDEMİR*, Erol TURAÇLI**

* Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, Araştırma Görevlisi,

** Prof.Dr.,Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz. Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Pek çok dokuda bulunan prostaglandinler; membran fosfolipidlerdeki Arakidonik Asitten siklooksijenaz enzimi ile oluşurlar ve birtakım fizyolojik ve patolojik olaylarda rol alırlar. Adrenerjik sistemle de ilişkili olan prostaglandinler glom tedavisinde de kullanılabilirler. Prostaglandin F-2alfa-isopropilester (PGF^α-IE) türevidir. Latanoprost, glom tedavisinde güvenle kullanılacak bir ilaçtır. Latanoprost, gece uyurken göziçi basıncında oluşabilecek nokturnal hipertansiyonu önlemesi ve sistemde yan etkilerinin azlığı açısından timolol'e üstündür. Üzerinde çalışılan başka bir prostaglandin unaloğu ise UF-021'dir. Bu yazıda prostaglandinlerin etki mekanizmasının yanısıra glom tedavisindeki rolleri üzerinde de durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: PGIna- glom, Arakidonik asit, Latanoprost, Rescula, UF-021, Uveoskleral akım, Norepinefrin

T Klin Oftalmoloji 1998, 7:222-228

Eikosanoid ailesini; prostaglandin (PG), tromboksan (TX), lökotrien (LT), hidroksieikosa-tetraenik asit (HETE) ve lipoksinler oluşturur. Eikosanoid kelimesi, Yunancada, 20 anlamına gelen 'eikosi' kökünden gelir. Fiziksel, nörokimyasal ve hormonal uyanlar, fosfolipazlar aracılığıyla hücre membranı fosfolipidlerinden (fosfoinositidler: fosfotidikolin, fosfotidiletanolamin) arakidonik asit (AA) salınımına neden olur.

Prostaglandinler, 1934'te bulunmuşlardır. Göz dokularında prostaglandin sentezini ilk olarak 1957 yılında, Ambache göstermiştir. Ambache, tavşan irisinden pupillada konstriksiyon oluşturan bir özüt (extract)

Geliş Tarihi: 14.01.199X

Yazısına Adresi: Dr.Gökhan ÖZDEMİR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları AD, ANKARA

Summary

Prostaglandins found nearly in all tissues take place in various physiologic and pathologic processes. Postreceptor mechanism of action is still under research. Prostaglandins are metabolites of arachidonic acid which is a component of membrane phospholipid. Cyclooxygenase system is involved in lids conversion. Prostaglandins, also related to the adrenergic system, have beneficial effects on glaucoma. Latanoprost, a newly developed prostaglandin-F, -IE derivative, has been begun to be used in treatment of glaucoma. In addition to prevention of intraocular nocturnal hypertension, latanoprost is superior to timolol in respect to systemic side effects. UF-021 is another prostaglandin derivative developed to be used in the glaucoma. In this article, beside the mechanism of action, the use of prostaglandins in the glaucoma treatment is mentioned.

Key Words: PGF_{1,2,3}, Glaucoma, Arachidonic acid, Latanoprost, Rescula, UF-021, Uveoscleral flow, Norepinephrine

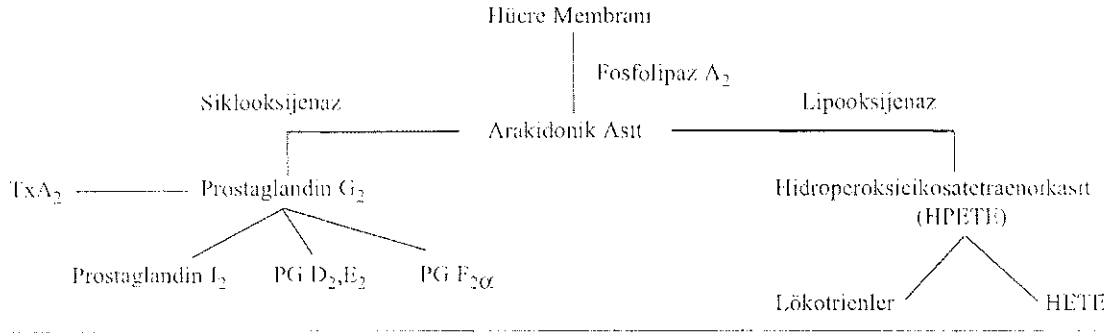
T Klin J Ophthalmol 1998, 7:222-228

elde etmiş ve 'İrin' adını vermiştir (T). İrinde prostaglandin E ve F tipleri ile diğer eikosanoidler bulunmaktadır (2,3).

Arakidonik Asit Salınımı ve Prostaglandin Metabolizması

Gözde; iris-silier cisimcik kompleksi, kornea, lens, trabeküler ağ ve retina; PGF_{1,2,3} ve diğer eikosanoidleri sentezleyebilmektedir.

Memeli hücresinde, serbest AA havuzunun düzenlenmesi, son derece karmaşıktır ve halen tam anlaşılmamıştır. Muskarinik ve a-l-adrenerjik gibi Ca²⁺ salıcı agonistler, fosfolipaz-A, (PLA₂) ve fosfolipaz-C (PL-C) ile fosfoinositidlerden arakidonik asit üretirler. Asıl etkili olan fosfolipaz-A, aktivasyondur. Steroidler PLA₂'nin inhibisyonu ile etki gösterirler. Serbest AA, iki şekilde kontrol edilir, a) PLA₂'nin aktivasyonu ile



doğrudan AA salınım b) PLC'den Diacylglycerol (DAG) üretimi ve DAG'in AA salgılatması. PLA₂, pozitif şekilde, üç mekanizma ile düzenlenir, a) Yüksek Ca²⁺ konsantrasyonu b) Protein kinaz C ile fosforilasyon e) GTP bağlayıcı proteinlerle aktivasyon.

Prostaglandinler; böbrek ve akciğerlerde çok fazla, gözde az. ve beyinde hiç bulunmayan 15-OH dehidrogenaz enzimi ile metabolize edilirler. Sistemik prostaglandinler akciğerlerden ilk geçişte metabolize olurlar. Kan-göz engelinin kan tarafındaki prostaglandinler dolaşım ile gözden uzaklaştırılırlar. Vitreus ve aköz sıvıdaki prostaglandinler ise retina, lens ve korneada birtakım istenmeyen etkiler doğurabilirler (4). Kan-göz engellerinde yerleştirilmiş olan taşıma sistemleri ile bunun önüne geçilmiştir, Bito tarafından bu sistemlerin varlığı gösterilmiştir (5,6). Silier proseslerde, iris arkasında ve retina ile koroidde bu sistemler bulunmaktadır (7). Vitreus içine ³H-PGE₁ ve ¹⁴C verilirse ³H-PGE₁'in yarı ömrü 3 saat, ¹⁴C'in ise 15 saattir (8). Aköz sıvıda ¹⁴C aktivitesi saptanmasına rağmen ³H aktivitesi saptanamamaktadır. Bu durum kan-göz engellerinde var olan taşıyıcı sistemi doğrulamaktadır. On kamarada bulunan prostaglandinler ise aköz. sıvının dış akımı ile gözden uzaklaştırılır. Vajina ve beyinde de benzer taşıma sistemleri gösterilmiştir (9). İntravitreal olarak verilen ³H-PGE₁'in retinada biriktiği gösterilmiştir (10). Probenesid ve yüksek dozlarda indometasin (tedavi dozunun yaklaşık 30 katı) PG taşıma sistemini engellemektedirler (7).

Prostaglandinlerin Fizyolojik ve Patofizyolojik Etkileri

Prostaglandinlerin etkileri tür ve dokuya göre değişiktir.

Fizyolojik Etkileri: PG'ler, bölgesel fizyolojik hormon görevi görürler. Depolanmazlar, sentezlenip salgılanırlar. Düz kasları kasmak, uveoskleral akımı arttırmak, kültür edilmiş kornea endotelinde morfoloji ve mitozu düzenlemek, iris-silier cisimcikten uyarıya bağlı norepinefrin salınımını önlemek, oküler kan akımını.

damar duvarındaki adrenerjik mekanizmalarla birlikte düzenlemek gibi görevleri vardır. PG reseptörleri, hücre içinde PIP₂'nin IP₃'e ve DAG'e hidrolize olmasını sağlar ve cAMP düzeylerini yükseltirler.

Sinir ucundan salınan norepinefrin, prostaglandin salar ve salınan prostaglandin, sinir ucundan norepinefrin salınımını önler (negatif geribesleme-negative feedback). Sempatik ganglionektomi sonrası prostaglandin salınımına bağlı oküler hiperemi görülür (11). Dejenere adrenerjik sinir ucundan salınan norepinefrin, prostaglandin salgılatarak hiperemi oluşturmaktadır. Sempatektomi yapılan tavşan gözlerinde, adrenerjik antagonisti fentolam ve indometasin, prostaglandin salınımını önlediğinden, prostaglandin salınımının alfa reseptörlerle olduğu kabul edilebilir (12).

Kavşak-sonrası düzeyde (post-junctional level), adrenerjikler, prostaglandinlere zıt etki oluşturur, a-adrenerjik norepinefrin ve β-adrenerjik isoproterenol kedi ve tavşanlarda prostaglandinlerin yol açtığı miyozis ve GİB artışını önlerler.

Ca²⁺ norepinefrine (NE) bağlı PG salınımını artırır. Epinefrin ürünü olan normetanefrin de PGE₂ salgılatır. NE'nin PGE₂ sentezini artırması iki şekilde olabilir. 1) a-adrenoseptör ilişkili uyarı 2) NE, arakidonik asitin siklooksijenizasyonunda kofaktör olabilir (13).

Patofizyolojik etki: Lfveitler, inflamasyon, kan-aköz engelinin yıkımı kornea neovaskülarizasyonu, kistik maküla ödemi gibi olaylarda prostaglandinler rol oynarlar. Geçici tek taraflı görme kaybı, retrolental fibroplazi ve diyabetik retinopati gibi pek çok olayda da prostaglandinlerin üzerinde durulmuştur.

Tavşanlarda yapılan ilk çalışmalarda, ön kamaraya kanül ile verilen PGTer kan-aköz engelini yıkmış, konjonktivada hiperemi, GİB'da ani artış, pupillada miyozis ve iriste hiperemi oluşturmuş ve aspirinin bu olayları önlediği bildirilmiştir. (3,14) Ancak, sonraki çalışmalarda, indometasin ve aspirinin primatlarda bu etkisinin gösterilememesi, (15) diğer mediatörlerin de varlığını gerekli kılmaktadır. Bito, oküler inflamasyonda PG'lerin

araştırılmasında, tavşanların iyi bir model olmadığını belirtmiştir (3,16,17). Çünkü, bazı prostaglandinler, kedi, köpek ve ineklerde güçlü miyozis oluştururken, insanda oluşturmaz. Tavşanlarda prostaglandin üretimi daha hızlıdır (13) ve hipotansif etkiye taşifilaksi gelişir, ancak, insanda ve diğer türlerde böyle bir durum bildirilmemiştir. Tavşanlarda, otokoidlere bağlı (autoeoid induced) kan-aköz engelini koruma amaçlı (profilaktik) yıkımı, GİB artışı ve diğer bulgulardan sorumlu tutulmaktadır (3).

Ön uveada, değişik eikosanoidler salgılanır. Eikosanoid ailesinin oküler inflamasyondaki yeri tartışmalıdır. 5-lipoksijenaz ürünlerinin (lökotrienler), oküler inflamasyondaki etkisi üzerinde durulmuştur LTB₄, lökositlerin aköz sıvısına göçünü uyarmaktadır. (18) Ancak, katarakt ve üveitli hastalarda, LTB₄ düzeyleri eşit bulunmuştur. Yine üveitli hastalarda, steroid tedavisi alanlarda aköz sıvısındaki LTB₄ seviyesi steroid almayan gruba göre yaklaşık iki kat fazla bulunmuştur (19). Bu da LT'lerin inflamasyondaki rolünü belirsizleştirmektedir. AA metabolitleri oküler inflamatuvar cevapta, düzenleyici görev oynayabilirler (20). İnflamasyonda aspirin kullanılması, siklooksijenazı engelleyerek lökotrienleri arttırabileceği bildirilmiştir. İndometasin, enflame oküler dokulara polimorfonükleer lökositlerin infiltrasyonunu arttırabilmektedir.

Sistemik PG'lerin, interlökin-1 üretimi, polimorfonükleer lökositlerin göçü, lökotrien ve süperoksit salımı ve T-hücre proliferasyonunu baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterebilecekleri de ortaya atılmıştır. Tavşanda, immünojenik üveitte endjen prostaglandin üretimini baskılamak için topikal PGE₂, ve PGF_{2α} kullanılmış ancak bu, aközde hücrel reaksiyon artışına ve lökotrien oluşumuna neden olmuştur. Bu yüzden deneysel immünojenik üveitte topikal prostaglandinler kullanılmamalıdır (21). Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Deneysel çalışmalarda, retinal ve koroidal kan akımı otoregülasyonunda, serbest radikaller ve prostaglandinler pozitif geri besleme içindedir (22).

Topikal prostaglandin sentez inhibitörlerinin (indometasin) normal kişilerde GİB'da artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Özellikle oküler hipertansiyona meyilli genç kişilerde topikal nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar kullanırken bu yönden dikkatli olunmalıdır (23).

PG'lerin sitoprotektif etkisinin olabileceği bildirilmektedir. PGE₂, deneysel kimyasal yanıklarda konjonktiva goblet hücrelerinin korunmasına ve kornea epitel hasarının azaltılmasına katkıda bulunmuştur (24).

Glokom Tedavisinde Prostaglandinler

Epinefrinin, doza bağımlı bir şekilde GİB'nı düşürdüğü bilinmektedir. Epinefrinin etki mekanizması değişik şekillerde açıklanmıştır (25). Epinefrin, AA salınımını ve PG sentezini artırır (26). Epinefrinin etkisi, kısmen prostaglandine bağlı uveoskleral akışla da ilişkilidir (27). Bhattacharjee ve Hammond, topikal indometasin solüsyonunun, epinefrine bağlı oküler hipotoniye önlediğini bildirmişlerdir (28). Oral indometasin, epinefrine bağlı GİB düşüşünü önlemiştir. Romatizmal, arteriyosklerotik ve kardiyovasküler rahatsızlıklar nedeniyle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alan glokomdu hastalarda, bu etkileşim hatırd tutulmalıdır (27).

Prostaglandinler: Düşük dozlarda prostasiklin, PG-E/F tipleri tavşan gözünde, tansiyonu düşürmüşlerdir. Topikal PG'ler, ilk anda, GİB'nı yükselttikten sonra uzun süreli hipotansiyon oluşturmuştur. Başlangıçtaki tansiyon artışı, miyozis, kan-aköz engeli yıkımı ve aköz sıvısına protein geçişi ile birlikte ve yüksek dozlarda görülmüştür. Maymunlarda da, kan-aköz engeli geçirgenliği artmıştır (29).

PGF_{2α} ve isopropil ester türevi PGF_{2α}-1E tavşanlarda, kedilerde, köpeklerde, maymunlarda, ve insanda; ve 12-@-HETE tavşanda GİB'nı ileri düzeyde düşürmüş ve ciddi yan etki oluşturmamıştır (30). Normotensif maymunlarda, PGF_{2α} GİB'da ortalama %65'lik bir düşüşe yol açmıştır (31).

Normotensif insanlarda, 1.12 mikrogram tek doz PGF_{2α}, GİB'nı %20 düşürmüştür (32). PGF_{2α}-1-isopropil esteri küçük dozlarda da etkilidir (33). Sistemik dolaşıma katılma da az olduğundan, sistemik yan etki yok kabul edilebilir. 10 mcg'lık PGF_{2α}-1E uygulamasından 8 saat sonra GİB 5.7 mmFlg düşmüştür (±1.4 mmHg) (34). 0.5 mcg'lık doz rahat tolere edilmiştir. 2.5 mcg'm üzerinde yabancı cisim hissi ve 10 mcg'ın üzerinde ağrı ve fotofobi oluşmuştur (34).

Timolol ve PGF_{2α}-1E birlikte kullanılabilir. Timololün yetersiz kaldığı hastalarda, ek olarak, günde iki kez 0.5 mcg PGF_{2α}-1E damlatılmıştır. Timolol, GİB'nı 39±2mmFlg'dan 31±2 mmHg'ya düşürmüştür. PGF_{2α}-1E tedaviye eklendikten sonra GİB'ı 6-9 mmFlg (%18-31) daha düşürmüştür. İkili tedavi alan ve sadece timolol alan grup arasında dışakım kolaylığı yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Uveoskleral akımı arttıran bir ilacın, aköz hümör oluşumunu önleyen bir ilaca eklenmesi aditif (toplabilir) etki göstermektedir (35).

PGF_{2α}'nın Aköz Hümör Dinamiğine Etkisi

Prostaglandinlerin etki mekanizması aköz hümörde azalma ve episkleral venöz basınç düşmesi ile açıklana-

ınaz. Tavşanlarda, PGF_{α} aköz akışını trabeküler yoldan uveoskleral yola kaydırmıştır (36). Tek doz PGF_{α} , maymunlarda uveoskleral akımı %60 arttırmış (37) ve günde iki kez uygulanması 2-4 kat artışa yol açmıştır.

Pilokarpinin silier kası kasarak, kas lifleri arasındaki boşlukları doldurduğu ve böylelikle uveoskleral akımı önlediği bilinmektedir (38). Maymunlarda pilokarpin ön tedavisi, PGF_{α} 'nın etkisini tamamen önlemiştir (39).

Deneyisel immünojenik iiveitte, uveoskleral akım dört kez artmıştır (40). Üveitli hastalarda GİB'nin 10 mmHg veya altında bulunması, artmış uveoskleral akım ile uyumludur. Uveoskleral akım yaklaşık sıfır mm Hg'lık suprakoroidal basınca karşı çalışırken trabeküler yol 10 mmHg'lık episkleral venöz basınca karşı çalışmaktadır (41). Tedavi altındaki iiveitlerde, prostaglandinlerin azalmasının GİB'nı yükseltebileceği hatırlatılmalıdır.

Maymunlarda topikal PGF_{α} 'nın histolojik etkisi araştırılmıştır (42). Tedavi sonrasında retinada ödem, silier cisimde beyaz küre birikimi ve enflamasyon bulgusu saptanmamıştır. Sadece ön silier proseslerde ödem görülmüştür. Kesitlerde silier kas lifleri arasındaki boşluklar genişlemiş, kaslar incelmış ve gevşemiştir. Bu boşluklarda proteoglikan ara maddesi ve retiküler lifler kaybolmuştur. Kontrol gözlerinde ise, silier kaslar arasında yoğun retiküler lifler görülmüştür. Bu bulgular, uveoskleral akım artışı desteklemektedir.

Hücre dışı madde kaybının nedeni bilinmemektedir. Kas demetleri çevresindeki retiküler lifler, aköz sıvısındaki kollajenolitik aktiviteye bağlı olarak azalmış olabilir. Artmış prostaglandin aktivitesinin diğer organlarda (serviks) da litik aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir (43). Litik enzimlerin kaynağı bilinmemektedir, ancak fibroblastlar kollajenaz üretebilirler (44). Ultrahistokimyasal çalışmalarda, bağ dokusunun enzimatik lizisi gösterilmiştir (45). Uveoskleral akım artışı hücre dışı maddenin kaybına bağlı ise bunun için geçici olduğu açıklanmalıdır. Kısa sürede hücre dışı maddenin yerine konması mümkün olabilir. Gevşemiş ve incelmış kas lifleri, tedavi sonlandığında tekrar eski tonüslerini kazanarak uveoskleral yolu kapatabilir. İn-vitro çalışmalarda, PGF_{α} kasılmış silier kaslarda gerilimi düşürmektedir (46).

Latanoprost (PhX A-41)

(-13,14-dihydro-17-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandinF₂-l-isopropilester)

FP reseptör (prostaglandin F_{2c} reseptör) agonisti Latanoprost (Xalatan), PGF_{2c} -IE türevidir. PGF_{2c} 'nın yetersiz oküler penetrasyonu yüksek dozda kullanılmasını gerektiriyordu, bu da birtakım yan etkiler neden oluyordu. İzopropil esterlerinin geliştirilmesi daha

küçük dozlarda kullanmayı mümkün kılarak yan etkileri azaltmıştır (47). Yan etkilerinin azlığına rağmen bu ilaçlar yeterli etkiye sahip değildi. Daha sonra yapılan modifikasyonlarla önce PhXA34 ve daha sonra PhXA41 (latanoprost) geliştirilmiştir (48).

Günde tek doz verilen latanoprost GİB'da %24-31 arasında düşüşe yol açmıştır (49).

Normotensif ya da oküler hipertansiyonla kişilerde, günde iki kez, %0.006 latanoprost, bir hafta sonra göz içi basıncını ortalama 5.5 mmHg \pm 0.6 düşürmüştür. Aköz oluşumu, tonografik dışakım kolaylığı ve florofotometrik dışakım üzerine etkisi saptanmamıştır, ancak, uveoskleral akım, latanoprost grubunda dolaylı olarak artmış bulunmuştur. (0.87 \pm 0.22 mcl/dk. normal: 0.39 \pm 0.20) (50).

Latanoprost %0.006 dozu akşam yataırken tek doz damlatılması sabah tek doz olarak damlatılmasından daha etkili bulunmuştur (51). Günde iki kez %0.006 latanoprost ile sadece akşam tek doz %0.006 latanoprost karşılaştırılmış ve günde akşam yataırken tek doz latanoprostun en az günde iki kez damlatmak kadar hatta daha fazla etkili olduğu sonucuna varılmıştır (52,53). Daha düşük dozlarda etkinliği araştırılmıştır. %0.0015 latanoprost günde iki kez verilmesi ile %0.005Tik doz karşılaştırmıştır ve %0.005Tik doz daha etkin bulunmuştur (54).

Üçüncü düzey klinik çalışmalarda, Latanoprost %0.005Tik konsantrasyonu göz içi basıncını düşürmede ve bunu sabit şekilde devam ettirmede güvenli bir doz olarak bildirilmiştir (55). Latanoprost %0.005Tik dozun akşam uygulanması sabah uygulanmasından daha etkili bulunmuştur (56).

Günde bir kez %0.005 latanoprost (50mcg/ml) ile günde iki kez %0.5 timolol karşılaştırılmıştır. Latanoprost, GİB'nı 25.2'den 16.7 mmHg'ya, (%33.7) timolol ise 25.4'ten 17.1'e (%32.7) düşürmüştür. Latanoprost; yabancı cisim hissi, yanma, batma, kaşıntı, konjonktivada hiperemi, noktasal epitel aşınmaları ve iriste pigmentasyon artışına yol açmıştır (57). Latanoprost GİB'nı ilk verişte yükseltmemiş ve taşifilaksi geliştirmemiştir. Latanoprost, hiperemi, kan-aköz engeli yıkımı, ön kamarada hücre ve protein reaksiyonu oluşturmaz, görme keskinliği, pupil çapı ve refraksiyon durumuna etkisi yoktur (58).

Latanoprostun diğer üstünlüğü, gece göz içi basıncında meydana gelen nokturnal hipertansiyonu önlemesidir. Uyku esnasında oküler perfiizyonun düşmesine bağlı glokomatöz hasar gelişimi ciddi bir problemdir. Latanoprostun GİB'nı teorik olarak episkleral venöz basıncın altına düşürebilmesi, özellikle normal tansiyonlu glokomda, gece ilerleyen optik disk hasarını önleyebilir.

Lalanoprost, bazı kişilerde, iriste pigmentasyon artışına yol açar (57). Özellikle gri-yeşil ve yeşil-kahverengi gözlerde bu belirgindir. Tamamen mavi veya yeşil gözlerde değişiklik olmaz. Artmış iris pigmentasyonunun melanositler çoğalmasına değil melanin üretiminin artmasına (melaninogenesis) bağlı olduğu bildirilmektedir (59,60). Bu gibi yan etkilerinden dolayı daha düşük ama etkin doz çözümleri bulunmalıdır.

I 1-021 (Rescula - Isopropil Unoproston)

UF-021, $PGF_{2\alpha}$ analogudur [+ isopropil-3-5-dihidroksi 2-(3-oxodecyl)-siklopentil-hept-5-enoat]. Gücü Latanoprosttan daha azdır. 30- 40 kat daha yüksek dozlarda ve günde iki kez verilmesi gerekir.

Tavşanlarda, UF-021 %0.06 tek damlası, aköz üretimini etkilemeden, GİB'nı 5.2 mmHg düşürmüş, ancak, kan-aköz engeli geçirgenliğini arttırmıştır. İnsanlarda ise böyle bir durum görülmemiştir. Dışakım ve uveoskleral akım artmış olarak bulunmuştur. Glokomdu hastalarda, %0.12'lik UF-021 timolol %0.5 kadar etkilidir, 12. hafta sonrasında UF-021 grubunda GİB'da düşme 5.2 mmHg \pm 0.3 ve timolol grubunda 5.4 mmHg \pm 0.3 olarak saptanmıştır. UF-021, baş ağrısı, nazal konjesyon ve geçici kusma-bulantıya neden olmuştur. UF-021'in sistolik ve diastolik kan basıncına etkisi yoktur ancak geçici bradikardi oluşturabilmektedir. UF-021, %93.3, timolol ise %94.9 oranında hiç bir yan etkiye neden olmamıştır. Yaşlı, solunum ve kardiyovasküler sorunları olan glokom hastalarında, UF-021 daha güvenlidir. UF-021; miyozis, midriazis ve görme keskinliğinde azalmaya neden olmamıştır (61).

Sonuç

PLA₂, AA'in eikosanoidlere çevrilmesinde asıl rolü oynamaktadır. Ön uvea, siklooksijenaz ve lipoksijenaz ürünlerinin başlıca sentez yeridir.

Oküler inflamasyonda, AA metabolitlerinin rolü tartışmalıdır ve daha çok düzenleyici görev aldıkları kabul edilir.

Prostaglandinler glokom tedavisinde kullanılabilirler. Pilokarpin prostaglandinlerin oluşturduğu hipotansiyonu önlemektedir. Pilokarpine cevap vermeyen ve trabeküler yolun çalıştırılmadığı durumlarda prostaglandinler iyi birer seçenektirler. P-blokörlerle birleştirilmesi etkiyi artıracaktır.

$PGF_{1\alpha}$, konjonktivada hiperemi, oküler iritasyon ve yabancı cisim hissine neden olabilir. $PGF_{2\alpha}$ 'nın lipid çözünürlüğü fazla olan isopropil esterleri, ($PGF_{2\alpha}$ -1-IE) korneaya daha iyi penetre olduğundan daha güçlüdürler ve yan etkileri azdır.

Uveoskleral akımın ölçümü, invazif ve ileri teknoloji gerektiren bir işlemdir. Bu konudaki çalışmalarla birlikte daha kesin bilgilere ulaşmamız mümkündür. İnflamasyonda ortaya çıkan hücrelerin, proteinlerin ve diğer enflamatuvar debrislerin trabeküler ağı tıkayarak GİB'nı yükseltmesine karşı, koruyucu bir önlem olarak prostaglandinler uveoskleral akımı arttırmaktadır. $PGF_{2\alpha}$ 'nın GİB'nı 10 mmHg'nm altına daimi olarak düşürmesi (29,31) ilerleyici düşük basınçlı glokomda önerilen filtiran ameliyatlara da alternatif olarak kabul edilebilir. Prostaglandinlerin glokomda kullanılmalarıyla birlikte parasempatometiklerin yol açtığı miyozis, sempatometiklerin neden olduğu midriazise bağlı fotofobi, oral karbonik anhidraz kullanımında görülen parestezi ve ureter taşları gibi komplikasyonlarla karşılaşmayacak ve hastaların yaşam kalitesi yükselecektir.

KAYNAKLAR

1. Ambache N. Properties of Irin, a physiological constituents of the rabbit's iris. *J of Physiology* 1957; 135:114-32.
2. Ambache N, Bunmer HC et al. Thin layer chromatography of spasmogenic unsaturated hydroxy acids from various tissues. *J Physiol* 1966; 185:77-8.
3. Bito LZ. Prostaglandins, other eicosanoids, and their derivatives as potential antiglaucoma agents *Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas*. New York, Cline & Stratton 1984; 477-505.
4. Wallenstein MC, Bito LZ. The effects of intravitreally injected prostaglandin F1 on retinal function and their enhancement by a prostaglandin transport inhibitor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17:795-9.
5. Bito LZ. Accumulation and apparent active transport of prostaglandins by some rabbit tissues in vitro. *J Physiol* 1972; 221:371-87.
6. Bito LZ. Absorptive transport of prostaglandins from intraocular fluids to blood: a review of recent findings. *Exp Eye Res* 1973; 16:299-306.
7. Bito LZ, Wallenstein MC. Transport of prostaglandins across the blood-brain and blood-aqueous barrier and the physiological significance of these absorptive transport processes. *Exp Eye Res (suppl)*: 1977; 229-43.
8. Bito LZ, Salvador FV. Intraocular fluid dynamics III. The site and mechanism of prostaglandin transfer across the blood intraocular fluid barriers. *Exp Eye Res* 1972; 14:233-41.
9. Bito LZ. Saturable energy dependent transmembrane transport of prostaglandins against concentration gradients. *Nature* 1975; 256:134-6.
10. Bhattacharjee P. Autoradiographic localisation of intravitreally or intracamrally injected [3H]-prostaglandins. *Exp Eye Res* 1974; 18:181-8.
11. Neufeld AH, Chavis RM, Scars ML. Degeneration release of norepinephrine causes transient ocular hyperemia mediated by prostaglandins. *Invest Ophthalmol* 1973; 12:167-75.
12. Linger WG. Prostaglandin mediated inflammatory changes induced by α -adrenoceptor stimulation in the sympathectomised rabbit eye, Albrecht von Graefes *Arch Klin Exp Ophthalmol* 1979; 211:289-300.

13. Yoniss JF, Abdel-Latif AA. Effects of norepinephrine and other pharmacological agents on prostaglandin-E2 released by rabbit and bovine Hides, *Exp Eye Res* 1983; 37:279.
14. Neufeld AH, Janipol LM, Sears ML. Aspirin prevents the disruption of the blood aqueous barrier in the rabbit eye. *Nature* 1972; 238:158-9.
15. Kass MA, Neufeld AH, Sears ML. Systemic aspirin and indomethacin do not prevent the response of the monkey eye to trauma, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1975; 14:604-6.
16. Liio I.Z. Species differences in the response of the eye to irritation and Irritation: A hypothesis of divergence in ocular defense mechanism, and choice of experimental animals for eye research *Experimental Eye Research* 1984; 39:807-29.
17. Bito LZ. Prostaglandins: Old concepts and new perspectives. *Arclucves of Ophthalmology* 1987; 105:1036-39.
18. Stjernschantz J, Sherk T, et al. Intraocular effects of lipoxygenase pathway products in arachidonic acid metabolism. *Acta Ophthalmologica* 1984; 62:104-11.
19. Parker JA, Koetzle E, Liedlander MH. Leukotrienes in the aqueous humor of patients with uveitis. *Archives of Ophthalmology* 1986; 104:722-4.
20. Hoyng PL, et al. Topical prostaglandins inhibit trauma induced inflammation in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27:1217-25.
21. Hoyng. The influence of topical prostaglandins on HSA-induced uveitis in the rabbit. *Doc Ophthalmol* 1989; 73: 35-41.
22. Hardy P, Abran F, Li JY et al. Free radicals in the retinal and choroidal blood flow autoregulation in the piglet: Interaction with prostaglandins *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:580-91.
23. İmer O, Turaydı MF. Prostaglandin sentez inhibitörlerinin aköz hücre dinamiğine olan etkileri. *Türk Oftalmoloji Demeği* 30. Ulusal Kongresi Bülteni, 2:568-71.
24. Yüksel N, Altunay H, Elibol O ve ark. Prostaglandin E2'nin kornea ve konjonktivada sıloprotektif etkisi: Ultrastrüktürel deneysel çalışması. *MN Oftalmoloji* 1997; 4(3): 15-14.
25. Camras CB, Bito LZ, Eakins KII. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16:1125-34.
26. Engström P, Dunham EVV. Alpha-adrenergic stimulation of prostaglandin release from rabbit iris-ciliary body in-vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982; 22:757-67, 116.
27. Camras CB, Feldman SO, Podos SM et al. Inhibition of the epinephrine induced reduction of intraocular pressure by systemic indomethacin in humans. *Am J Ophthalmol* 1985; 100:169-75.
28. Bhattacherjee P, Hammond BR. Effects of indomethacin on the ocular hypotensive action of adrenalin in the rabbit. *Exp Eye Res* 1977; 24:307.
29. Crawford K, Kaufman PL. Effects of topical PGF2-a on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkey. *Current Eye Research* 1987; 6:1035-44.
30. Camras CN, Bhuyan KC, et al. Multiple dosing of PGF2a or epinephrine on cynomolgus monkey eyes. II Slit lamp biomicroscopy, aqueous humor analysis and fluorescein angiography *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28: 921-6.
31. Crawford et al. Dose response relationships between PGF2U-1E and IOP. refraction and pupil diameter in cynomolgus monkeys. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1989; 30 (suppl.):24.
32. Kerstetter JR, Brubaker RE et al. Prostaglandin F2-a-1-isopropyl ester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous flow. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:30-4.
33. Völumscıı J, Aim A. The effect of prostaglandin F2-c/ eye drops on open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28(suppl) 378.
34. Hayashi M, Yablonski ME, Bito LZ. Eicosanoids as a new class of ocular hypotensive agents. 2. Comparison of the apparent mechanism of the ocular hypotensive effects of A and F type prostaglandins *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28:1639-43.
35. Lee PY, Shao FI, Camras CB, Podos SM. Additivity of prostaglandin-F2«-1-isopropyl ester to timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology* 98:1079-1082, 1991
36. Gabelt and Kaufman PL. Prostaglandin F2o. increases uvcoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 1989; 49: 389-402.
37. Nilsson SFB et al. Increased uvcoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by PGF2'a-1-isopropyl ester in the cynomolgus monkey. *Experimental Eye Research* 1989; 48: 707-16.
38. Barany and Rohen JW. Localized contraction and relaxation within the ciliary muscle of the vervet monkey (*Cercopithecus ethiops* Seliattaur - Verlag, Stuttgart, 1965.
39. Crawford and Kaufman PL. Pilocarpine antagonizes PGF2« induced ocular hypotension: evidence for enhancement of uvcoscleral outflow by PGF2tx. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:11 12-16.
40. Toris CB, Pederson JE. Aqueous humor dynamics in experimental iridocyclitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28: 477-81.
41. Kaufman PL. Recent advances in the physiology and pharmacology of the ciliary muscle in relation to aqueous humor outflow. *Proceedings of the International Society for Eye Research* 1988: 5:73.
42. Lütjen-Drecoll E, Tanım E. Morphological study of the anterior segment of cynomolgus monkey eyes following treatment with prostaglandin F2'a. *Exp Eye Res* 1988; 47: 761-9.
43. Ekman G, Ljdbjerg N et al. Increased postpartum collagenolytic activity in cervical connective tissue from woman treated with prostaglandin E2 *Gynecol Obstet Invest* 1983; 16: 292-8.
44. Harris ED, Welgus HG, Kranc SM. Regulation of the mammalian collagenase. *Collagen Rel Res* 1984; 4:493-512.
45. Tamm E, et al. Connective tissue changes in the uvcoscleral pathways of primate eyes after treatment with prostaglandin F2'a. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30(Suppl): 99.
46. Alphen van GWHM, Wilhelm PB, Eisenfeld PW. The effect of prostaglandins on the isolated internal muscles of the mammalian eye including man. *Doc Ophthalmol* 1977; 42: 397-415.
47. Camras CB, Aim A. Initial clinical studies with prostaglandins and their analogues. *Survey of Ophthalmology* 1997; 41 (suppl 2):61 -8.
48. Reşul B, Stjernschantz J, Selen G, Bito LZ. Structure-activity relationships and receptor profiles of some ocular hypertensive prostanoids. *Survey of Ophthalmology* 1997; 41 (suppl 2):47-52.
49. M. Kemal Arıcı, C. Güler, A. Topalkara ve ark: Latanoprostun oküler hipertansif ve normotansif hastalarda göz iyi basıncına etkisi. 30. Ulusal TOD Eylül-1997 kongresinde serbest tebliğ olarak sunulmuştur.
50. Toris CB, Camras CB, et al. Effects of PhXAT1, A New Prostaglandin F2«x Analog, on Aqueous Humor Dynamics in Human Eyes. *Ophthalmology* 1993; 100:1297-1304
51. Aim A, Stjernschantz J, Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.05% latanoprost once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Ophthalmology* 1995; 102:1743-52.

52. Aim A, Widagard I, Kjellgreen D, et al. Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucomatous patients treated concomitantly with timolol. *Br J Ophthalmol* 1995; 7:12-0.
53. Nagasubramanian S, Sheth (IP, Hitchings RA, Stjernschantz J. Intraocular pressure reducing effect of PhXA 41 in ocular hypertension, comparison of dose regimens. *Ophthalmology* 1993; 100:1305-11.
54. Dicklelliersl M, Rotors S, Krieglslem OK. The effect of latanoprost %0.005 once daily versus %00015 twice daily on the intraocular pressure and aqueous humor protein concentration in glaucoma patients. A randomized, double-masked comparison with timolol. *Oracle's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:20-0.
55. Aim A, Camras (J, Watson P. Phase 3 lalanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol* 1997; 41(suppl 2): 105-10.
56. Aim A, Stjenisehaulz J. Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005 latanoprost twice daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Ophthalmology* 1995; 102:1743-52.
57. Watson P, Stjernschantz J. A Six Month, Randomized, Double-masked Study Comparing Latanoprost with Timolol in Open-angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Ophthalmology* 1996; 103:126-37.
58. Hotehama Y, Misluma HK. Clinical efficacy of PhXA 34 and PhXA 41, two novel prostaglandin F2a-isopropyl ester analogues for glaucoma treatment. *Jpn J Ophthalmol* 1993; 37:259-69.
59. Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K. The incidence and time course of latanoprost induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Survey of Ophthalmology* 1997; 41(suppl 2): 129-38.
69. Selen G, Stjernschantz J, Resul B. Prostaglandin induced iridial pigmentation in primates. *Survey of Ophthalmology* 41(suppl 2): 125-8.
01. Azuma I, Masuda K. et al. Double-masked comparative study of UF-021 and Timolol ophthalmic solutions in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Jpn J Ophthalmol* 1993; 37:514-25.