

Primer Açık Açılı Glokomlu Olgularda Sistemik Fosfodiesteraz Enzim İnhibitörünün Betaksolol ile Olan Aditif Etkileşimini

M. Erol TURAÇLI*, Cengaver TAMER", Mehmet K. ÇELENK**",
Zeynep MISIRLIGİL""", Artunç ELLERGEZEN""*"

ÖZET

Topikal betaksolol kullanımı ile istenilen göz içi basıncı ve dışa akım kolaylığı değerlerine ulaşamamış 42 primer açık açılı glokomlu olguda topikal betaksolol un etkisini arttırmak için birlikte sistemik fosfodiesteraz enzim inhibitörü (Teofilin etilendiamin) kullanıldı. Oluşan tonometrik, tonografik değişiklikler ve renkli Doppler görüntüleme yöntemi ile santral retinal arterdeki vasküler değişim araştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı derecede ortalama göz içi basıncında azalma ve ortalama dışa akım kolaylığında artış olduğu gözlemlenirken santral retinal arterde de ortalama rézistif indekste anlamlı derecede azalma ve akım hızında artış tespit edildi. Elde edilen sonuçlar belli bir seviyenin üzerindeki konsantrasyonlarda cAMP'nin tüm düz kaslarda dilate edici etkisi olduğu hipotezini destekler. cAMP betaksololün beta 1 inhibisyonu sonucu oluşan görece beta 2 stimülasyonu ile salınır ve fosfodiesteraz inhibisyonu ile de yıkımı önlenerek bu etki güçlendirilir.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, Trabeküler dilatasyon, Arterioller dilatasyon, Betaksolol, Teofilin, cAMP

T Klin Oftalmoloji 1995, 4:340-344

SUMMARY

ADDITIVE EFFECT OF SYSTEMIC PHOSPHODIESTERASE INHIBITOR ON BETAXOLOL IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

We used systemic theophylline etilendiamine (phosphodiesterase enzyme inhibitor) in conjunction with betaxolol to improve the effects of betaxolol on the aqueous humor dynamics of 42 primary open angle glaucoma whose mean tonometric and tonographic results were below expected values. We also used color Doppler imaging to study the hemodynamic changes in central retinal artery. Significant lowering of mean intraocular pressure was accompanied by mean tonographic outflow facility. Following theophylline infusion there is a significant decrease in mean resistive index with increase in mean flow velocity. These results support the hypothesis that the cAMP is responsible from the dilatation of trabecular tissue and retinal vessels. The cAMP is thought to be secreted due to the relative beta 2 stimulation created by selective inhibitory effect of betaxolol on beta 1 activity and kept above a possible threshold level by phosphodiesterase inhibition. Further work may reveal the reliability of this study, and its clinical relevance.

Key Words: Primary open angle glaucoma. Trabecular dilatation. Arteriolar dilatation, Betaxolol, Theophylline, cAMP

T Klin J Ophthalmol 1995, 4:340-344

Geliş Tarihi: 23.09,1995

- * Prof.Dr.Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD
Glokom Birimi,
** Araş.Gör.Dr.Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD,
*** Araş.Gör.Dr.Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Göğüs Hast. ABD,
**** Prof.Dr.Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Göğüs Hast. ABD,
***** Araş.Gör.Dr.Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Radyoloji ABD,
ANKARA

Yazışma Adresi: M Erol TURAÇLI

Atatürk Bulvarı 177/10
Kavaklıdere 06680 ANKARA

f Türk Oftalmoloji Derneği XXIX. Ulusal Kongresi Tebliğidir.

Giriş

Primer açık açılı glokom (PAAG) süregelen optik sinir başı atrofisi ve görme alam hasarı ile karakterize bir hastalıktır. Göz içi basıncı (GİB) genelde yüksektir. Tedavi edilmeden bırakılacak olursa optik sinir hasarının ilerlemesi ile dönüşümsüz görme kaybı oluşturur. Daha önceleri tüm bu etkiler GİB'deki artışa bağlanırken günümüzde glokom hastalığına birçok faktörün etki ettiği vasküler bir patoloji gözüyle bakılmaktadır. Retinal kanlanmaya etkiyen en önemli faktör GİB olmakla beraber tek faktör GİB değildir. Tedavide amaçlanan.

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMLU OLGULARDA SİSTEMİK FOSFODİESTERAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜNÜN BETAKSOLOL İLE OLAN ADİTİF ETKİLEŞİMİ

GİB azaltılırken nöron hücrelerinde korunumu olmalıdır. PAAG'da GİB artışında esas neden trabeküler ağ dokuda direnç artışıdır. Ancak günümüz glokom tedavisinde en güncel ilaçlar olan beta blokerlerin esas etkileri salınım üzerine olmaktadır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan ve geçerliliği birçok çalışma ile ortaya konan selektif bir beta 1 antagonist olan betaksololde de durum aynıdır. Yapılan çalışmalar betaksolol ile oluşan yararlı etkilerin uzun dönem içerisinde oluşan beta 1/beta 2 arasındaki dengenin beta 2 lehindeki değişikliğe bağlı olduğunu düşündürmektedir. Oluşan görece beta 2 stimülasyonunun esas etkileri adenilat siklaz enziminin aktivasyonu sonucu sentezlenen cAMP düzeyindeki artışa bağlanabilir. Bizlerde bu fikirden yola çıkarak betaksolol kullanımına rağmen istenen tonometrik ve tonografik değerlere ulaşamayan PAAG'lu hastalarda bir fosfodiesteraz enzim inhibitörü olan teofilinin intravenöz (IV) kullanımı ile arzulanan sonuçlara ulaşıp ulaşılamayacağını araştırmak amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı glokom servisinde izlenen 42 tanısı yeni konulmuş PAAG'lu 23 erkek ve 19 kadın hasta üzerinde prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Tam bir göz muayenesi ve görme alanı testini takiben aşağıda belirtilen kriterlere uygun olanlar çalışma kapsamı içerisine alınmışlardır.

Hastaların tümü ilk kez PAAG tanısı almış GİB'li yüksek (>20 mmHg) ve en az 7 hafta süredir betaksolol kullanmalarına rağmen GİB'leri ve tonografik değerleri istenilen seviyede olamayan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) dışında hiçbir sistemik veya ek oküler hastalığı bulunmayan olgulardı. Hastalardan 31 tanesinin hiçbir sistemik hastalığı yoktu, geri kalan 11 tanesi KOA tanısı ile izlenmekte olan hastalardı.

Çalışma tek kör olarak düzenlendi. Hastalar gönüllü olgulardan seçilerek protokol hakkında bilgilendirildiler. Muayeneler tek bir doktor tarafından gerçekleştirildi.

Seçilen hasta grubunda en az 1 hafta süre ile hergün aynı saatte ilaçlı olacak şekilde tonometrik ve tonografik ölçümleri gerçekleştirildi. Tonometri ölçümleri Goldman applanasyon tonometresi ile yapıldı. Tonografileri 4 dakikalık sürelerde yapıldı.

Hastalar sabah aynı saat içerisinde sabahki betaksolol dozunu uygulamış olarak göğüs hastalıkları uzmanının gözetim ve denetiminde teofilin etilendiamin'in 10 dakikalık yavaş infüzyonunu takiben 0-1-2-4-12. saatlerdeki tonometrik ve tonografik ölçümleri yapıldı. Teofilin uygulamasından önceki ve sonraki ölçüm değerlerinin istatistiksel ortalama değerleri hesaplanarak kaydedildi.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan 20'sinde renkli doppler ultrasonografi yöntemi ile santral retinal arterde ortalama pik sistolik akım hızı, diastol sonu hızı

ve réstif indeks ölçümleri teofilin verilmesinden önceki dönemde ve verildikten sonra ki 2 saat içerisinde gerçekleştirilerek sonuçlar kaydedildi.

Bulgular

Hastaların sadece betaksolol kullandıkları halde ölçülen ortalama tonometrik ve tonografik sonuçları tablo I de toplu olarak verilmiştir. Topikal betaksolol kulla-

Tablo 1. Sadece topikal betaksolol kullanan PAAG'lu çalışmaya alınan olguların toplu olarak tonometrik ve tonografik sonuçlarının ortalama değerleri

Saat	GİB (mmHg)			Dışa akım kolaylığı (Ldk ⁻¹ mmHg ⁻¹ - C)		
	0	4	12	0	4	12
Ortalama	25.6	22.3	23.75	0.24	0.29	0.26
SS	1.46	1.41	1.25	0.07	0.08	0.07
SH	0.32	0.31	0.27	0.01	0.08	0.01

SS: Standart sapma

SH: Standart hata

Tablo 2. Betaksolol'ün yanı sıra intravenöz teofilin kullanımını takiben olguların tonometrik ve tonografik değerlerinin sonuçları

Saat	GİB (mmHg)			Dışa akım kolaylığı (Ldk ⁻¹ mmHg ⁻¹ - C)		
	0	4	12	0	4	12
Ortalama	25.65	18.45	20.5	0.24	0.34	0.25
SS	1.3	1.23	1.14	0.08	0.08	0.08
SH	0.29	0.27	0.25	0.02	0.02	0.02

SS: Standart sapma

SH: Standart hata

Tablo 3. Tonometre sonuçları

	t	P
B0-B4	7.23	p<0.01
B0-B12	4.29	p<0.01
T0-T4	17.89	p<0.01
T0-T12	13.23	p<0.01
B0-T0	0.14	İstatistiki olarak anlamsız
B4-T4	9.14	p<0.01
B12-T12	8.33	p<0.01

B: Sadece betaksolol kullanılan olguların 0.4 ve 12. saatlerdeki sonuçları

T: Teofilin ve betaksolol kullanılan olguların 0.4 ve 12. saatlerdeki sonuçları

t: Student-t testi değeri

p: p değeri

Her iki grubun ortalama tonometrik değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tablo 4. Dışa akım kolaylığı

	t	P
B0-B4	3.22	p<0.01
B0-B12	2.76	p<0.01
T0-T4	6.91	p<0.001
AO-BO	0.60	istatistiki olarak anlamsız
T4-B4	2.91	p<0.01

Her iki grubun ortalama tonografik değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Tablo 5. Teofilin kullanımında önce olguların yapılan renkli Doppler ultrasonografik sonuçları

n:20	Betaksolol kullanan olguların ortalama değerleri
PSH	11.4±2.5
DSH	2.8±1.0
Ri	0.76±0.07

PSH: Pik sistolik hız: (cm/sn)
DSH: Diastol sonu hız: (cm/sn)
Ri: Résistif index

Tablo 6. Betaksolol kullanan olgularda teofilin infüzyonunu takip eden ilk 2 saat içerisinde gözlenen renkli Doppler usg değişiklikleri

n:20	Betaksolol+Teofilin infüzyonu
PSH	13.6±4.1
DSH	4.2±1.5
Ri	0.71 ±0.07

PSH: Pik sistolik hız: (cm/sn)
DSH: Diastol sonu hız: (cm/sn)
Ri: Résistif index

Tablo 7. Her iki grubun renkli Doppler ultrasonografik sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması

n:20	P
PSH	<0.01
DSH	<0.01
Ri	0.001

PSH: Pik sistolik hız: (cm/sn)
DSH: Diastol sonu hız: (cm/sn)
Ri: Résistif index

nanlarda teofilin infüzyonunu takiben gerçekleştirilen tonometrik ve tonografik sonuçların istatistiksel ortalamaları Tablo 2 de toplu halde sunulmuştur. Her iki grubun tonometrik ve tonografik ölçümlerinin istatistiksel karşılaştırmaları toplu halde ayrı ayrı Tablo 3 ve 4 de sunulmuştur. Hem tonometrik hemde tonografik değerlerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak en belirgin farklılığın teofilin infüzyonunu takip eden 4.saat içerisinde olduğu gözlemlendi. Tonografik ve tonometrik ölçümlerin sonucunda 3. saatteki gözlemlenen teofilin ve betaksolol kullanımındaki ortalama değerler ile sadece betaksolol kullanıldığında elde edile sonuçların mukayesesinde p<0.01 olarak hesaplandı. İstatistiksel açıdan her iki grup arasındaki ölçümlerdeki en çarpıcı sonuç teofilin infüzyonu yapılan grubun infüzyon öncesi ve 4. saatteki tonografik değerleri arasında olmuştur (p<0.001). Teofilin infüzyonunu takiben dışa akım kolaylığında yaklaşık %39'luk bir artış gözlemlenmiştir.

Hastaların teofilin infüzyonu öncesi dönemdeki ortalama santral retinal arter pik sistolik ve diastol sonu akım hızları ve résistif indeksleri Tablo 5 de teofilin infüzyonu sonrası ve diastol sonu akım hızları ve resistif indeksleri Tablo 5'de teofilin infüzyonu sonrası ilk 2 saat içerisindeki değerleri Tablo 6'da sunulmuştur. Her iki grubun ortalama değerlerinin istatistiksel mukayesesinde anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. En belirgin farklılıkta résistif indeks değerlerinde olmuştur (p<0.001). Tüm istatistik çalışmaları student paired Mesti ile yapılmıştır.

Tartışma

Jampel ve arkadaşları ile Polansky ve arkadaşları tarafından kültüre edilmiş trabeküler doku hücrelerinde radyoligant bağlanma ve radiografik çalışmalarla burada yer alan beta adrenerjik reseptörlerin beta 2 sub tipi olduğu gösterilmiştir (1-2).

Polansky'nin kültüre edilmiş trabeküler dokuda (3) ve Neufeld'in izole trabeküler hücrelerde (4) yaptıkları çalışmalar ile topikal damla halinde adrenerjik agonistlerin kullanımı ile aköz hümörde cAMP seviyesinin arttığı ortaya konmuştur. Yapılan diğer çalışmalarla intra kameral cAMP uygulamasını takiben göz içi basıncın düştüğü ve dışa akım kolaylığının arttığı gösterilmiştir (5,6,7,8). Bu çalışmalar adrenerjik ilaçlarla oluşan dışa akım kolaylığındaki artışın gerçek nedeninin adenilat siklaz-cAMP yolağı olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Hem beta 1 hem de beta 2 antagonist etki gösteren timolol kullanımı ile dışa akım hızının azaldığı bilinmektedir (9,10). Beta 1 selektif bir beta bloker olan betaksolol de ise böyle bir etki oluşmaz hatta epinefrinin dışa akım kolaylığına olan artırıcı etkisini daha da güçlendirmektedir (9). Isoproterenol ve başka beta mimetiklerle yapılan çalışmalarda da aköz hümör salgısında ve dışa akım kolaylığında artış olduğu gösterildi. Hatta selektif beta 2 mimetiklerle kısa süreli olmakla beraber hem

trabeköier hem de uveoskleral akımın kolaylığının arttığı ortaya konmuştur (12,13). Bununla beraber tüm vücuttaki arteriolierde olduğu gibi retinal arteriolierde dilatasyon ve kan akımı beta 2 stimülasyon ile olmaktadır. Dennis ve Elena radyoligantlar kullanarak insan gözündeki retinal arter ve verilerdeki bağlanma bölgelerinin beta 2 sub tipi olduklarını, hem retinal arter hem de venlerde bulduklarını göstermişlerdir (11).

Vogel ve ark 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada glokom hastalarında GİB'ini düşürmenin her zaman görme alanındaki kötüleşmeyi durduramayacağını gösterdiler (14). Schuizer ve ark. 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada non selektif bir beta bloker kullanarak GİB'nin düşürülmesinin oküler hipertansiyonlu hastalarda glokomatöz görme alanı hasarını önleyemediğini ortaya koydular (15).

Bu ve benzeri birçok çalışma göstermektedir ki sadece GİB kontrolü glokom hastalarında devam eden görme alanı hasarını engellemektedir. Kan akımı ve retinal perfüzyon düzeyi görme alanı hasarının oluşumunda daha önemli gözükmektedir.

Martin ve Rabineau 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada non selektif beta blokerlerin retinal arter çapında %4.1 oranında bir azalma oluşturduğunu ortaya koydular. Bu görünüşte önemli bir oran gibi gözükmemekle beraber arter çapının üssü 4 katının hesaba katılması direncin ne derece etkilendiğini Pousville kanununa göre ($O \cdot p / R$ (KAN AKIMI- Pa-PV / f (1/r²)) ortaya koyar (16). Beta 1 selektif bir bloker kullanımını takiben 7 hafta gibi bir süre sonra görme alanı üzerinde yararlı etkilen oluşabilmektedir. Bu etki muhtemelen beta 1 ve beta 2 arasındaki dengenin beta 2 lehine değişimine bağlanabilir. Beta 2 stimülasyon ile tüm dokularda adrenerjik aktivite olur. Bununla beraber retinal arteriolierdeki beta 2 stimülasyona bağlı olarak gözlenen dilatasyondan sorumlu olan faktörün cAMP olduğu bilinmektedir. Bizde renkli Doppler görüntüleme yöntemi ile incelediğimiz olgularda teofilinin betaksolol ile olan aditif etkileşimi sayesinde sadece betaksolol kullanımı ile karşılaştırıldığında resistif indekste anlamlı bir azalma ($p < 0.001$) ve retina santral arterde akım hızlarında anlamlı artış oluşturduğunu gözlemledik. Betaksolol ile teofilinin bir arada kullanıldığı başka benzer bir çalışma olmadığından mukayeseler yapılamamıştır.

Trabeköier ağ dokuda düatasyon ve dışı akım kolaylığında artış, retina damarlarında düatasyon ve perfüzyonun artması gibi yararlı etkilerin muhtemel belli bir eşik değerini aşan cAMP seviyesi ile mümkün olabileceği yapılan birçok farklı çalışma ile dolaylı olarak ortaya konmuştur.

Beta 1 antagonizmanın oluşturduğu görece beta 2 stimülasyonu adenilat siklazı aktive ederek cAMP düzeyini arttırdığı düşünülecek olursa; böyle bir etkinin devamlılığının ve muhtemel bir eşik değerinin üzerinde tutulabilmesinin sağlanması için cAMP yıkımından sorumlu

fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu uygun gözükmektedir. Bizde bu amaçla teofilin kullanarak bunun mümkün olabileceğini ortaya koyduk.

Coakes ve ark., Araie ve Takase'nin beta 2 mimetiklerle yaptıkları çalışmalarda normal insan gözünde dışı akım da yaklaşık %35'lik bir artış olduğunu gösterdiler (17). Bu etki sonuçta cAMP artışına bağlanacak olursa bizim çalışmamızda bu çalışmalar ile uyum içerisinde. Rhandi ve arkadaşlarını 1983 yılında yaptıkları çalışmada oral fosfodiesteraz enzim inhibitörünün isoproterenol ile birlikte kullanıldığında dışı akım kolaylığı üzerinde hayvan deneylerinde aditif etki oluşturduklarını gösterdiler (18). Bizlerde yaptığımız bu çalışmada sadece topikal betaksolol kullanımı, topikal betaksolol ile birlikte sistemik fosfodiesteraz inhibisyonunun sağlandığı sonuçlarla karşılaştırıldığında yaklaşık %39'luk bir dışı akım kolaylığında artış oluşturduğunu gözlemledik, ilerde florometrik çalışmalar ile bu konu daha da aydınlatılabilecektir.

Teofilin infüzyonunu takiben gerçekleşen dışı akım hızındaki artış ve GİB'deki düşüşün istatistiksel olarak anlamlı oluşu hem de retinal arter hemodinamiğinde gözlenen yararlı etkiler belkide önümüzdeki günlerde fosfodiesteraz enzim inhibitörlerinin oftalmik solüsyon haline getirilebilmesi ile tedavi basamaklarından protokolü değiştirerek betaksolole ek olarak kullanılabilir gibi gözükmektedir. Yinede nöroproteksiyonun ve görme alanının korunumunun gerçekte gerçekleşip gerçekleşmediğinin ortaya konulabilmesi çalışmamızın bundan sonraki basamaklarının uzun dönem sonuçlarının takibi ile mümkün olabilecektir (19).

Kaynaklar

1. Jampel HD, et al. p-adrenergic receptors in human trabecular meshwork. Invest Vis Sci 1987; 28:772.
2. Polansky JR, Wemreb R, and Alvarado JA. Studies on human trabecular cells propagated in vitro. Vision Res 1981; 21:155.
3. Polansky JR, et al. Cultured human trabecular cells: Evaluation of hormonal and pharmacological responses in vitro. In: Ticho U, and David R, eds. Recent advances in glaucoma. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1984.
4. Neufeld AH and Sears ML. Cyclic-AMP in ocular tissues of the rabbit, monkey and human. Invest Ophthalmol 1975; 14:40.
5. Kaufman PL. Total iridectomy does not alter outflow facility responses to cAMP in cynomolgus monkeys. Exp Eye Res 1986; 43:441.
6. Kaufman PL. cAMP and outflow facility in monkey eyes with intact and retrodisplaced ciliary muscle. Exp Eye Res 1987; 44:415.
7. Neufeld AH, Jampel LM, and Sears ML. Cyclic-AMP in the aqueous humor: the effects of adrenergic agents. Exp Eye Res 1972; 14:242.

8. Neufeld AH and Sears ML. Adenosine 3'-5'-monophosphate analogue increases the outflow facility of the primate eye. *Invest Ophthalmol* 1975; 14:688.
9. Allen RC and Epstein DL. Additive effect of betaksolol and epinephrine in primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:1178.
10. Thomas JV and Epstein DL. Timolol and epinephrine in primary open angle glaucoma: transient additive effect. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:91.
11. Denis P, Elena ,PP. Récepteurs beta-adrenergiques vasculaires rétinien chez l'homme. *Ophthalmologie* 1989; 3,62.
12. Potter DE, Rowland JM. Adrenergic drugs in intraocular pressure: effects of selective beta-adrenergic agonists. *Exp Eye Res* 1978; 27:615.
13. Milchi H, Nagataki S. The effects of cholinergic drugs and adrenergic drugs on aqueous humor formation in the rabbit eye. *Jpn J Ophthalmol* 1982; 26:425.
14. Vogel R, et al. Association between intraocular pressure and loss of visual field in chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1990; 74:3.
15. Schulzer M, Drance SM, Douglas GR. A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmol* 1991; 98:301.
16. Martin XD, Rabineau PA. Vasocostrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. *Grafe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227:526.
17. Araire M, Takase M. Effects of various drugs on aqueous dynamics in man. *Jpn J Ophthalmol* 1981; 25:91.
18. Rhandi SL, Richard FB. Isoproterenol stimulates aqueous flow in humans with Horner's syndrome. *Inv Ophthalmol Vis Sei* 1988; 29:621.
19. Turaçlı ME, Bardak Y. Glokom ve renkli Doppler görüntüleme. *Oftalmoloji Türkiye Klinikleri* 1995; 4(2): 167.