

göz hastalıkları

Glokom Tedavisinde Kullanılan ilaçlar.

*Haluk ERTÜRK **

Glokom, gözün normal visüel fonksiyonunu sağlaması için gerekli GİB'nin normal değerlerinin üzerinde olmasına denir. Bunun sonucu olarak optik sinirde atrofi ve görme alanı değişiklikleri karakteristiktir. Hastalık bundan yaklaşık 100 sene önce Helmholtz, Von Graefe, La Grange tarafından tanımlanmıştır. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte esas oluş mekanizması hüner aközün göziçi doianımındaki veya dışa akımındaki bozukluklara bağlıdır. Esas etken ne olursa olsun amaç GİB'nı normal düzeylerde tutarak progressif görme alanı bozuklukları ile optik sinir değişikliklerinin önüne geçmektir. İlaçlar tek veya kombinasyonlar halinde de kullanılabilir. Bilindiği gibi tedavi semptomatiktir, ana sebebi ortadan kaldırmaz, ilaç kesildiği zaman GİB tekrar yükselir.

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar farmakolojik özelliklerine göre şu şekilde sınıflandırılabilir:

- I. Parasempatikomimetikler - Miotikler
 - A) Kolinergikler (Direkt etkili)
 - B) Antikolinesterazlar (İndirekt etkili)
 - ~ Kısa süreli etkili (Reverzibl)
 - Uzun süreli etkili (Relatif irreverzibl)
- II. Sempatikomimetikler
- III. Sempatikolitikler
 - A) Kimyasal sempatektomi yapanlar (NE depolarını boşaltan veya bloke edenler)
 - B) Reseptör blokerleri
 - Alfa-bl.
 - Beta-bl.
- IV. Osmotik ajanlar
- V. Diğer ajanlar

PARASEMPATİKOMİMETİKLER - MİOTİKLER

Bu ilaçların topikal kullanımı pupillayı küçültüp periferik irisin trabekülumu tıkasını önleyerek ve

dışa akımı artırarak etkili olur. Miotiklerin trabeküler ağdan dışarı akımı arttırıcı etkisinin mekanizması halen kesin değildir. Bu konuda birkaç görüş vardır. Bunlardan birisi silier kasın sklara mahmuzu üzerine olan mekanik etkisi, bir diğeri de pilokarpinin muhtemelen Schlemm kanalında endotel seviyesinde juxtakanaliküler doku içindeki direkt membran etkisidir. Parasempatik sistemin fizyolojik mediatörü olan asetilkolin de birçok sinaptik membranda permeabiliteyi artırarak normalde sodyuma karşı impermeabl olan membranlarda sodyum transferini sağlar. Aynı şekilde muhtemelen diğeri parasempatikomimetik ilaçlar da juxtakanaliküler dokuda membran permeabilitesini değiştirerek dışa akımı pozitif yönde etkiler. Bundan başka miotikler silier kasta kontraksiyon, konjonktiva ve iris damarlarında diatasyona sebep olurlar (1, 2, 3).

Miotikler direkt olarak motor plağa etki eden parasempatikomimetikler (kolinergikler), ve kolinesteraz enzimini kısa ve uzun süreli inhibe ederek asetilkolin birikimine yol açan antikolinesterazlar olarak iki grupta incelenebilir.

A) Kolinergikler (Direkt Etkili)

Asetilkolin — Sinir uyarımlarının santral ve periferik sinir sisteminde iletimini sağlayan maddedir. Sentetik olarak elde edilir. Korneadan penetrasyonu zayıf ve konjonktiva kesesinde çabucak parçalanarak inaktive olduğundan glokom tedavisinde kullanılamaz. Ancak katarakt ve İOL cerrahisinde miyosis temin etmek için ön kamera irrigasyonunda 1/100-1/200 konsantrasyonlarında kullanılır (1, 2).

Methacholin — Çok labil sentetik bir solüsyon olup genellikle 2-3 haftada etkisini kaybeder. Daha önceleri % 5-20'lik solüsyonları kullanılmakta idi. Ancak kornea penetrasyonu çok zayıftır. Bu nedenle lokal bir anestezi ile birlikte kullanılır. Vazodilatasyon ve güçlü bir miyosis yapar. % 2.5'lük solüsyonu

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

tonik pupillada kontraksiyona sebep olduğundan tonik pupilla (Adie Pupillası) tanısında tanı yöntemi olarak kullanılır. Astımlı hastalarda kontrendikedir (1,2).

Carbachol — Methacholin'den daha dirençli olup choline'in urethane esteridir. Az da olsa kolinesterazi inhibe eder. % 0.75-3'lü preparatları günde 3-4 defa kullanılır. Pilokarpinden kuvvetli miotik olmasına karşın kornea penetrasyonu zayıf olduğundan metil selüloz veya benzalkonium chloride ile birlikte kullanılmalıdır. % 5-1.5'lük karbakol etki süresi ve **diürnal** değişikliklerin kontrolünde pilokarpin ile aynı etkiye sahiptir. Ancak % 3'lük karbakolün etkisi pilokarpinden daha fazladır. % 0.01'lik solüsyonu katarakt cerrahisinden sonra myosis sağlamak için ön kamereya damlatılırdı (1, 2, 3, 4).

Bethanechol — (Ürekolin) — Stabil olduğundan karbakolden daha etkili kabul edilir. % 1'lik solüsyonları mevcut idi, ancak artık glokom tedavisinde kullanılmamaktadır (1, 2).

Furthronium (Furmethide) Iodide — Glokom tedavisinde artık kullanılmamaktadır (1).

Aceclidine (Glaucostat) — Kuvvetli bir myotiktir. Kolinesteraz enzimlerinden etkilenmez. Pilokarpin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda GİB'nı aynı oranlarda düşürdüğü, buna karşılık lokal ve genel yan etkilerinin daha fazla olduğu anlaşılmıştır. Pilokarpin allerjisi olan hastalarda kullanılmaktadır (2).

Pilocarpine — Doğal bir alkaloid olup Güney Amerika'da yetişen Pilocarpus jaborandi ve Pilocarpus microphyllus bitki yapraklarından elde edilen pilokarpik asidin bir laktonudur. İlk defa Weber (1876) tarafından kullanılmıştır. Hydrochloride ve nitrate tuzları mevcut olup, HCl tuzu daha solubludur. Nitrat tuzu benzalkonium ile geçimsizdir. % 0.5-4'lük solüsyonlarının myosis etkisi 15. dakikada, basınç düşürücü etkisi 1. saatte başlar ve 4-6 saat devam eder. Terapötik etki % 4 konsantrasyona kadar gittikçe artar. Daha yüksek konsantrasyonların tansiyon düşürme açısından daha iyi etkileri yoktur, ancak % 8'lik olanı etki süresine 8 saate kadar uzatabilir. Epinefrin ile birlikte birbirlerinin etkilerini arttırırlar. Aynı şekilde küçük dozlarda pilokarpin ile physostigmine (eserine) de additive etki gösterirler. Ancak, pilokarpin ile maksimal stimüle edilmiş tavşan gözleri physostigmine ve uzun etkili antikolinesterazlara cevap vermezler (1, 2, 3, 4).

Bir taşıyıcı polimere bağlı pilokarpin tuzunun aköz emülsiyonu olan Piloplex'in % 0.7-3.4'lük preparatları tek bir doz topikal tatbikle yaklaşık 14 saat süreli oküler hypotansif etkiye sahiptir. GİB düşüş miktarı doza bağımlı olarak artmaktadır. Günde 2 defa piloplex kullanımı ile elde edilen ortalama düşüş değerleri günde 4 defa pilokarpin HCl kullanımı ile el-

de edilenden daha fazladır. Akomodasyon ve vizyon değişikliklerinin süresi aynı olmakla beraber şiddetleri topikal piloplex kullanımında daha düşüktür (5).

İki polimerik membran arasında pilokarpin ihtiva eden Ocusert alt veya üst konjonktival forniksye yerleştirildiği zaman yaklaşık 7 gün boyunca daimi bir pilokarpin etkisi sağlar. 20 /ug/st-40 /Jg/st salgı yapan şekilleri vardır. Böyle bir ünitten klasik pilokarpin damlasının % 10'u kadar etkin bir madde salınmasına rağmen bu ünitenin en büyük avantajı güvenilirliği ve azalmış yan etkileri yanında diürnal GİB değişikliklerini de dengeler. Dezavantajları arasında retansiyon ve geçici fazla ilaç salınımlarıdır (3, 5).

Adsorbocarpine polimerik taşıyıcı bir pilokarpin derivesi olup GİB'nı uzun süreli düşürdüğü bildirilmiştir (5, 6). Ancak daha sonraki çalışmalarda bu isbat edilememiştir (5,7, 8).

Pilogel gel taşıyıcı bir pilokarpin bileşiğidir (2 mg pilokarpin HCl/50 uL gel). Günde bir defa tatbikle 24 saat süreli GİB regülasyonu sağlar. Yapılan çalışmalarda 1 yıl süre ile kullanılması sonucu hastaların % 20-28'inde diffüz kornea bulanıklılığının oluştuğu gözlenmiştir. Bu bulanıklık epitel, Bowman membranı ve ön stromada punktat fokal grip opasiteler şeklindedir. Bunlar görmeyi etkilemediği gibi iritasyona sebep de olmamaktadır, ancak oluş sebebi bilinmemektedir (1, 5, 9).

B) Antikolinesterazlar (İndirekt etkili)

Antikolinesterazlar postsinaptik efektör hücre seviyesinde kolinesterazi bağlayarak ve inaktive ederek asetilkolinin etki süresini uzatırlar. Topikal kullanımları sonucu pupiller sfinkter ve silier kaslarda kontraksiyon, iris ve konjonktiva damarlarında dilatasyon, aköz dışı akımda artma görülür. Açık açılı glokom tedavisinde önerilen bu ilaçlar, dar açılı glokomda trabeküler doku ve irisde hiperemi ve ödem yapıcı etkilerinden dolayı önerilmezler. İndirekt yolla etki etmeleri nedeniyle pupillaya gelen parasempatik fibrillerin inaktive olduğu veya retrobulber anestetik yapılmış olan hastalarda etkisizdir. Ayrıca birbirleri üzerine antagonistik etkileri olabileceğinden kombine olarak kullanılmamalıdır (1, 2, 3, 4).

Bu ilaçlar kolinesteraz ile kısa veya uzun süreli olarak birleşirler. Antidotları Pralidoxime chloride (2-PAM Cl) veya atropindir.

Kısa Süreli Etkili Olanlar

Physostigmine (Eserine) Salicylate — İlk olarak Laquer tarafından glokomda kullanılan bu ilacın % 0.25-1'lik damlaları veya % 0.25'lik pomadı günde 1-4 defa kullanılır. Myosis 10 dakikada başlar, 30-50 dakikada en üst düzeye ulaşır, 3-4 saat devam eder. Etkisi tam olarak ancak 3 günde kaybolur. Pilokarpin

ile birlikte kullanılabilir. Topikal kullanıma ait sistemik yan etkiler seyrek olup lokal olarak konjonktival follikülosis ve arka sinesi görülebilir (1,2,4).

Prostigmine Bromide (Neostigmine) — 1929'da sentez edilmiş olup physostigmineden daha zayıf etkiye sahiptir. 'o 2.5-5'lik damlaları günde 2-6 defa kullanılır. Myastenia gravis de diagnostik test olarak i.v. 0.5 mg tatbik edilir. Yan etkileri eserinin aynıdır (1,2,4).

Uzun Süreli Etkili Olanlar

Isfloflurophate (DFP — Floropryl) — Organofosfor grubundan kuvvetli ve uzun etkili bir myotiktir. % 0.025-0.1'lik solüsyonları günde 1-2 defa kullanılır. Şiddetli silier spazma sebep olduğundan genellikle afak glokomlarında veya zayıf myotiklerin etkisiz olduğu durumlarda kullanılır. % 0.01'lik damla ve pomadları akomodatif esotropianın tedavisinde kullanılır. Sistemik yan etkileri az olup lokal yan etkileri başağrısı, iris kistleri, retina dekolmanı ve katarakttır (1,2,4).

Echothiophate (Phospholine) Iodide - Organofosfor grubundan olup % 0.03-0.25'lik solüsyonları günde 1-2 defa açık* açılı glokom tedavisinde, %0.03-0.06'lık solüsyonları akomodatif esotropia tedavisinde kullanılır. % 0.25 üzerindeki konsantrasyonların GİB düşürmede üstünlüğü yoktur. Birinci tatbikten sonra oluşan myosis 7-27 gün devam eder, basınç ise 1-5 gün düşük kalır. İlaç oda ısısında yaklaşık 2 ay içinde aktivitesinin 1/4 ünü kaybeder. Öncelikle eserine kullanılırsa aktivitesi inhibe olur. Sistemik yan etki olarak diare, abdominal kramplar, bulantı kusma, lokal yan etki olarak iris kistleri, akomodatif spazm, katarakt ve retina dekolmanı görülür. İriş kist insidansı % 2.5'lik fenilefrin ile azaltılabilir (1, 2, 3, 4).

Demecarium Bromide (Humoral - Tosmflen - BC48) — Kimyasal yapısı prostigmine benzeyen uzun tesirli, kuvvetli myotik, stabil bir solüsyon olup, ilk defa 1956 yılında denenmiştir. % 0.125-0.25'lik preparatları günde 1-2 defa kullanılır. Myosis 12-72 saat sürer. Atropinli gözlerde bile myosis meydana getirebilir. Lokal ve sistemik yan etkileri echothiophate'ın aynıdır (1,2, 4).

Mintakol (TS 219) - Organofosfor grubuna karşı Avrupa'da ileri sürülen ve 1952 yılında sentez edilen kuvvetli bir myotiktir, etkisi pilokarpin ve eserine göre çok fazladır. On kamera suyukan şeddinin geçirgenliğini artırır. 1/6000 sol. pilokarpine cevap vermeyen primer BKG'da kullanılır (1).

Coralox - Organik polyalkylphosphate bileşiği olup isophlorophate veya mintakol'un 1/3'ü kadar toksiktir. % 0.25 konsantrasyonda günde 3 defa kullanılır. Yağda erir olup bu ortamda stabil kalır (4).

Armin — Kimyasal yapısı ethyl-p-nitrophenyl-ethyl-phosphinic asit olan bu preparat Sovyetler Birliği'nde 1/10000 ve 1/20000 sol. şeklinde kullanılmıştır. Pilokarpin ile birlikte kullanılır (4).

II. SEMPATİKOMİMETİKLER

Sempatik sinir sisteminde efektör hücreleri stimüle eden ajanlar katekolaminlerdir. Bunlardan biri olan norepinefrin spesifik kimyasal mediator olup sempatik nöron aksonlarından açığa çıkar. Nöron içinde kandaki tirozinden sentez edilir, açığa çıkınca efektör hücreyi stimüle eder. Açığa çıkan norepinefrin % 90 oranında tekrar depoya geri dönebilir veya geri kalanı catechol-O-methyl transferase (COMT) tarafından parçalanır. Az bir kısmı da doku arasına yayılır. Norepinefrin gibi epinefrin ve isoproterenol (isoprenalin) de katekolamin olup efektör hücreleri direkt olarak stimüle ederler. Alfa ve beto olmak üzere iki tip efektör hücre mevcuttur. Alfa reseptör stimülasyonu hücrenin aktivasyonuna sebep olurken, beta stimülasyon inhibisyona sebep olur. Norepinefrin alfa reseptörleri stimüle ederek dışa akım kolaylığında artmaya, vazokonstriksiyona ve pupiller dilatasyona sebep olur. isoproterenol de beta reseptörleri stimüle ederek aköz yapımında azalmaya, vazodilatasyona ve taşikardiye sebep olur. Epinefrin her iki reseptörü de stimüle eder. Açık açılı glokomda bu etkisinden faydalanılır (1, 2, 3, 4).

Norepinefrin etkisini arttıranlar iki grup altında toplanır:

1) Direkt olarak - Paredrin ve Amphetamine nörondan açığa çıkan epinefrin miktarını artırır.

2) İndirekt olarak - Cocain ve protriptyline norepinefrinin depoya geri dönmesine mani olur. Catechol COMT etkisini inhibe eder.

Epinephrine - Geniş açılı ve afakik glokomlarda ve de bilhassa pilokarsol ile birlikte GİB düşürmede etkilidir. Dar açılı glokomlarda kullanılması kontrendikedir.

İlk olarak Goldman 1951 yılında ilacın ön kamera suyu salgısını azalttığını, iki yıl sonra da dışa akımı artırdığını göstermiştir. En etkili konsantrasyonu hakkında çeşitli görüşler olmakla beraber % 1'lik HCl ve borate tuzlarının % 2'lik bitartrate tuzuna eşit olduğu kabul edilmektedir. 12 saati geçen etki süresi nedeni ile günde iki defa kullanılır. Topikal epinefrin tedavisinden önce taze hazırlanmış 0.2 ml 6-hydroxydopamine subkonjonktival olarak veya % 1 sol kornea-skleral rezervuar şeklinde tatbikinden sonra iris, silier cisim ve dışa akım kanallarını içine alan sahada kimyasal sempatektomi oluşacağından ilacın etkisi 2-6 ay devam eder. Ancak epinefrine karşı hipersensitivite ihtimali çok yüksektir (1, 2, 3, 4).

Bulunabilen epinefrin tuzları şunlardır:

- HCl Epifrin (%0,25,%0.5,%1,%2)
Glaucon (% 0.5, % 1, % 2)
Levoglaucosan (% 2)
- Borate
Epinal (% 0.25,% 0.5, % 1)
Eppy (%0.5,%1,%2)
- Bitartrate
Epitrate (% 2)
E-1, E-2 (% 1,% 2)
Lyoprin (% 2)
Mytrate (% 2)

Lokal yan etkileri uzun süreli kullanıma bağlı olup tatbik sırasında iritasyon, kemosis ve follikül formasyonu ile birlikte reaktif konjonktival hiperemi, tarsal konjonktiva da keratinizasyon, kapakta dermatit, kornea ve konjonktivada adenoçrome depolanması, afak gözlerde makula ödemi görülür. Sistemik absorpsiyon olur ve bunun sonucu olarak tedavi edilmeyen gözde de basınç düşüklüğü görülür. Ayrıca % 1'lik epinefrinin bir damlası 1-1.3 mg ilaca eşit olup bu doz maksimal adult subkutan dozun iki mislinden fazladır. Bu nedenle sistemik yan etkilerin görülmesi sürpriz değildir. Baş ağrıları, palpasyon, solukluk, kardiak aritmiler, fazla terleme, hipertansiyon krizleri görülebilir (1, 2, 3, 4).

Dipivalyl Epinephrine (Dipivefrin - Propine) — Epinefrinin dipivalic asit esteridir. Topikal tatbikten sonra özellikle kornea epitelinde ester hidrolize uğrayarak aköze fazla miktarda epinefrinin geçmesine sebep olur. Yağda erirliği epinefrinden fazladır. Bu madde ile daha düşük konsantrasyonda, daha az yan etki ile iyi bir GİB kontrolü temin edilmektedir (1, 10).

Isoproterenol — Sentetik bir beta stimülatördür. % 5Tik damlası epinefrin gibi etkilidir, ancak taşikardi ve palpasyon gibi yan etkileri vardır.

Salbutamol — Beta stimülatör olup % 4lük sol. günde 2 defa kullanılır.

Phenylephrine Hydrochloride (Neosynephrine) — Benzen halkasında 4. pozisyonda hydroxyl grubunun olmaması ile kimyasal olarak epinefrinden ayrılır. Kuvvetli alfa reseptör stimülanı olmakla beraber beta stimülasyonu az ve hiç yoktur. Miotik pupillayı dahi dilate edebilir. Santral lens opasitesi olan hastalarda kullanılabilir. Postganglionik lezyon sonucu oluşan Horner Sendromu'nda % 1'lik fenilefrin ilgili gözde belirgin bir midriasis meydana getirir. Fenilefrinin % 2.5'lük aköz, % 10'lük viskoz solüsyonları mevcut olup oftalmik cerrahide pupiller dilatasyon ve kapiller dekonjestan olarak kullanılabilir (1, 4, 11).

Fenilefrinin lokal tatbikinden sonra belirgin bir kısmı konjonktival ve episkleral venler, nazal ve oral

mukoza yolu ile sistemik dolanımına geçer. Bu durumu ilk defa Heath ve Geitie tanımlamışlardır. Bunların sonucu olarak taşikardi, hipertansif kriz, myokart enfarktüsleri görülebilir. Fenilefrin için emniyetli üst sınır i.v. uygulamada 1.5 mg (s.c. uygulamada 10 mg) olmasına karşın % 10'lük fenilefrin yaklaşık 3.3-6.7 mg ilaç ihtiva eder (20). Duffin.PettitveStraatsma'nın çalışmalarına göre fenilefrinin % 10'lük viskoz sol. % 2.5'lük aköz solüsyonuna göre daha iyi midriasis meydana getirmekte olup ortalama kan basıncındaki artış oranları arasında farklılık bulunmamıştır. Bu da muhtemelen viskoz solüsyonun daha az absorpsiyonuna bağlıdır (1, 11, 12). Sistemik yan etkileri nedeni ile fenilefrin reserpin, guanethidine, monoamin oksidase inhibitörü, trisiklik antidepresan, beta adrenerjik blokerleri (propranolol, nadolol, metoprolol) kullanan hastalarda kullanılmamalıdır (1).

III. SEMPATİKOLİTİKLER

A) Kimyasal sempatektomi yapanlar, RESERPİN norepinefrin depolarını boşaltarak, GUANETHİDİNE (İsmelin) açığa çıkışını ve geri dönüşünü bloke ederek etkili olurlar. Guanethidine % 10'lük solüsyonu GİB'nı bir saat içinde düşürür. Orta derecede bir myosis meydana getirir, ancak akomodasyon bozulmaz ve pupil reaksiyonları devam eder. Pilocarpin ile birlikte kullanıldığı zaman GİB daha etkili bir şekilde düşmektedir. Eppy ile de additive bir etkiye sahiptir. Lokal yan etki olarak interpalpebral aralıkta daralma (bu nedenle Graves Hast, kullanılmaktadır), episkleral venlerde dilatasyon, yanma hissi ve bazen ptosis görülür. Sistemik olarak burunda tıkanma hissi ve boğazda kuruluk görülür (1, 2, 4).

6-Hydroxydopamine — Subkonjonktival tatbik edildiği zaman ön segmentte kimyasal sempatektomi yaparak epinefrine karşı hassasiyet oluşturur. Etki süresi 2-6 aydır (1).

B) Reseptör Bloke Edenler

Alfa Reseptör Blokerleri

Dibenamine — Bir zamanlar i.v. yolla kullanılmakta idi. Yan etkilerinin fazlalığı ve daha etkili ilaçların mevcudiyeti nedeni ile artık kullanılmamaktadır(1).

Tolazoline — Priscolin — Retinal arteriyel hastalıklarda vazodilatör olarak kullanılmıştır. Retrobulber olarak lokal anesteziyle beraber 25 mg veya 25-75 mg dozlarda oral veya parenteral verilebilir (1).

Thymoxamine — % 5Tik solüsyonları açığı kapatması ve fenilefrine bağlı açığı kapatması glokomunda kullanılmıştır. İlaç bu cins glokomda GİB'nı düşürürken açık açılı ve sineşiye bağlı glokomda etkisizdir. Topikal kullanılması Graves Hastalığı'nda kapak retraksiyonunu azaltır. Ancak şu anda piyasada mevcut değildir (1).

Bethanidine - Thymoxamine gibi Graves Hastalığı'nda kullanılır,

Prazosin — Hümor aköz yapımını azaltarak GİB'ni düşürdüğü tavşan gözlerinde gösterilmiştir (1).

Beta Reseptör Blokerleri

Beta-1 veya Beta-2 olmak üzere iki türlü beta reseptör vardır. Beta -1 stimülasyonun myokart üzerine kronotropik etkisi, beta-2 stimülasyonun vasküler ve bronşial düz kasların relaksasyonuna etkisi vardır. Gözdeki etkileri ise GİB ayarlanması yönündedir. Indometasin gibi prostoglandin sentez inhibitörleri sistemik beta blokerlerin antihypertansif etkisini azaltmaktadır. Ancak lokal kullanımdaki oküler hypotansif etkiye tesirli olamamaktadır (1, 13).

Timolol - Potent, beta-1 ve 2 adrenerjik bloker olup maleate tuzu hümor aköz yapımını azaltarak GİB'ni düşürür. Dışa akım kolaylığı üzerine etkisi yoktur. % 0.25 ve % 0.5Tik solüsyonlarının topikal tatbiki ile 12-24 saat etki gözlendiğinden günde 2 defa kullanılırlar. Kontrlaterai göz üzerinde de basınç düşürücü etkisi hakkında yayınlar mevcuttur. Timolol pupil büyüklüğünde, akomodasyonda ve görme keskinliğinde değişikliğe sebep olmaz. Pilokarpin ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile additive etkiye sahiptir. Ancak epinefrinin aköz suprese edici etkisine mani olabilmektedir. Fakik veya afakik primer veya sekonder açık açılı glokomlarda kullanılması tavsiye edilmektedir (1).

Lokal yan etki olarak superfisial punktat keratit, kornea anestezisi, allerjik blefarokonjunktivit, ağrı ve kuruluk hissi görülebilir. Ancak sistemik yan etkileri daha önemli olup kullanılmadan önce hastalardan iyi bir anamnez alınmalı veya dahili muayeneleri yaptırılmalıdır. Bradikardi, palpitasyon, hypotansiyon, senkop, konjestif kalp yetmezliği, bronşial astım krizi, psikolojik dezoryantasyon veya konfüzyonlar görülebilir. Uzun süreli yan etkileri bilinmediğinden hamile ve çocuklarda kullanılması önerilmemektedir d).

Betaxolol — Kardioselektif beta-1 reseptör blokerüdür. Timolol gibi hümor aköz yapımını azaltarak etki etmektedir. Ancak burada ikilem ortaya çıkmaktadır: betaxolol beta-1 blokerü olmasına karşın silier cisimde beta-2 hakimiyeti vardır. Yazarlar bunu şöyle açıklamaktadırlar:

1) betaxolol yüksek oranda beta-1 bloker olmasına karşın beta-2 reseptörlere de etki edebilir,

2) hümor aköz yapımı ile ilgili olanlar beta-1 reseptörü olabilir,

3) aköz yapımının inhibisyonu beta blokaj ile ilgili olmayabilir.

% 0.125-% 1Tik solüsyonları günde 2 defa kullanılır. Timolol'a göre respiratuar ve kardiyovasküler yan etkileri daha azdır. Dipivefrin ile birlikte additive etkiye sahiptir (bağlanma affinitesindeki ve selektif doku bağlanmasındaki farklılıklarla etki izah edilmektedir). Topikal betaxolol etkisi % 2Tik isoprotirenol'un 1/3 oranında serum fizyolojik ile dilüsyonun inhalasyonu ile ortadan kalkmaktadır. Bu durum timololde gözlenmemiştir (1, 10, 14).

Timolol ve betaxolol'un placebo ile karşılaştırılmalı olarak egzersiz sırasındaki kardiyovasküler etkileri incelenmiştir. % 0.5 timolol kullanan hastalarda belirgin bir egzersiz taşikardisinde azalma gözlenirken % 1'lik betaxolol ile bu durum gözlenmemiştir (15).

Levobunolol - Potent nonkardioselektif beta bloker olup uzun süreli etkiye sahiptir. Topikal tatbikte 1. saatte belirgin etkisi görülür ve 24 saat kadar devam eder. % 0.25-1 konsantrasyonlarında kullanılabilir. Lokal ve sistemik yan etkileri yönünden % 0.5 timolol ile bir farklılık göstermemektedir (16, 17).

Nadolol — Nonselektif beta bloker olup intrinsek sempatikomimetik aktivitesi ve membran stabilize edici özelliği yoktur. Propranolol'den 2-4 defa daha potentdir. 20-40 mg tabletleri oral verildiği zaman 3-4 saatte maksimum etki görülür ve 24 saat etkilidir. Günlük tek doz olarak verilir. Nabız ve kan basıncında belirgin bir düşüş olmakla birlikte yan etkileri azdır. Yapılan çalışmalar günde iki defa 20 mg'luk dozların tek 40 mg'a göre daha etkili GİB'ni düşürdüğünü göstermiştir (18).

Dichlorisoproterenol (Propranolol) - Beta-1 ve 2 bloker olup GİB üzerine etkisi 1967'de bulunmuştur. Anestetik özelliği nedeni ile topikal olarak kullanılmamaktadır (1, 2).

Atenolol — Beta-1 blokerdir.

Practolol (Eraldin) - Lizozim aktivitesini azaltarak kuru göze sebep olur.

Pindolol (Visken) - Beta-1 ve 2 blokerdir.

Bunolol

Oxypranolol - Beta-1 ve 2 blokerdir.

Tolamolol

Acebutolol

Labetolol — Alfa ve beta blokerdir.

IV. KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİ

Glokomatöz gözlerde GİB'ni düşürmede etkili bir grup olup % 60'a varan oranlarda aköz yapımını azaltarak etkili olmaktadır. Kesin mekanizma henüz bilinmemekle birlikte çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Ancak oküler hypotansif etkinin ilacın diüretik etkisinden bağımsız olduğu kesindir (1, 2, 3, 4).

Acetazolamide (Diazomid - Diamox - Diacarb) — Bu grupta sentez edilen ilaçların ilkidir. Oral olarak 125-250 mg tabletleri günde 4 defa verilir. Etkisi 2. saatte başlar 3-4 saatte maksimuma erişir, 6-10 saatte biter. 500 mg retard kapsülleri günde 1-2 defa verilir. Etki süresi 18 saattir. İntravenöz olarak 500 mg ampullerin etkisi birkaç dakikada başlar, 30 dakikada maksimuma erişir, ve 2 saat devam eder (1,4).

Methazolamide (Neptazane) — Oral olarak 50 mg tabletlerden günde 100-400 mg'a kadar verilebilir. En fazla oküler ve en az renal etkisi olandır. Acetazolamide'den daha fazla aköze ve spinal sıvıya geçer. Düşük dozlarda daha az plazma bikarbonat düşüklüğü ve sistemik asidoza sebep olur. Acetazolamide'e intolerans olgularında kullanılır (1,4).

Dichlorphenamide (Daranide-Oratrol) — 50 mg tabletlerinden günde 14 defa kullanılır. Elektrolit kaybı fazla olduğundan kısa süreli kullanılır (1, 2, 4).

Ethoxzolamide (Cardrase - Ethamide) — 125 mg tabletlerinden günde 14 defa kullanılır (1,4).

Disalide (5-chloro-24-disulphamyltoiuene) — 1960'da Drance tarafından ortaya atılan bir karbonik anhidraz inhibitörüdür (4).

Her türlü glokom olgusunda kullanılabilen bu ilaçların da seyrek olmayan yan etkileri mevcuttur. Parestezi, parmaklarda karıncalanma, baş ağrısı, iştahsızlık, halsizlik, tremor, ataksi, alopesi, tat bozuklukları, ekfoliatif dermatit, azalmış sitrat atılımına bağlı böbrek taşı, myopi, aplastik anemi (en erken 14 gün, ortalama 60-90 gün) görülebilir. CAİ alan hastalarda K itrahi arttığından digitalis alan hastalarda digital entoksikasyonuna karşı dikkatli olunmalıdır, bradikardi ve kalp bloğu gelişebilir. Sistemik steroidler ve thiazid grubu diüretikler de K itrahi yapacağından bu gibi hastalarda da dikkatli olunmalıdır. Ayrıca oral hypoglisemiklerin etkisini antagonize ederler, quinidine ve trisiklik antidepresanların etkisini artırır ve uzatır. Metabolik asidoz yaptığından salisilat toksitesini arttırabilir. K.C.'de yıkıldığı için sirozlu hastalarda kullanılması kontrendikedir (1, 2, 3,19).

Korpus siliereden başka lens ve retinada da karbonik anhidraz enzimi mevcuttur. Buna rağmen uzun süreli CAİ kullanımına ait lens metabolizması bozukluğu ve retinal değişiklikler bildirilmemiştir (1).

V. OSMOTİK AJANLAR

Hyperosmotik ajanlar ekstraselüler sıvı osmolalitesinde hızlı bir artış yaparak etki gösterirler. Ekstraselüler sıvı intraselüler sıvıya ve semipermeabl bir membran ile ayrıldıkları intraoküler ve serebrospinal sıvı gibi diğer ekstraselüler ortamlara göre hipertonic olurlar. Böylece göz ve serebrospinal sıvıdan dışarı doğru sıvı akımı olur ve selüler dehidrasyon görülür. Gözde en fazla sıvı kaybı vitreustan az oranda da hüner aközdenidir.

Solüsyonun omsotik basıncı belirli bir hacimdeki partikül sayısına bağlıdır. Üre gibi küçük molekül ağırlıklı osmotik ajanlar mannitol gibi büyük molekül ağırlıklı olanlara göre daha fazla osmotik etki gösterirler. Molekül ağırlığı fazla olan mannitol kan-aköz ve kan-beyin gibi semipermeabl membranları geçemediğinden bu ortamlardaki basıncı düşürmede daha etkilidir. Tatbik ve absorpsiyon hızı ile metabolizma ve atılım hızı da bu ajanların etkisinde rol oynarlar. Tatbik ve absorpsiyon ne kadar hızlı ise elde edilen osmotik gradient o kadar yüksektir. Metabolizma, atılım hızlandıkça etki süreleri o kadar kısalmır (1, 2).

Kronik glokomda az veya hiçbir yeri olmayan bu ajanlar daha ziyade akut basıncı yükselmelerinde oral veya i.v. olarak kullanılırlar. Baş ağrısı, uğultu, ağız kuruluğu, susama, kramplar, halsizlik, mental konfüzyon görülebilecek ortak yan etkileridir.

Mannitol (Osmitol) - Glokom alanında 1962 yılında denenmiştir. Molekül ağırlığı 182 ve 6-karbonlu bir şekerdir. Aldehyde bir şeker olan mannose'un redükte şekli olup genel özellikleri dekstroza benzer. Sudaki % 20 solüsyonları % 0.5-2 g/Kg olarak i.v. tatbik edilir. Basıncı 20-30 dakikada düşer ve etki 4-10 saat sürer. Göze penetrasyonun çok az olduğundan etki uzun sürer ve metabolize olmaması gliserine üstünlüğüdür. Renal glomerüllerden süratle filtre olarak hypotonik diüresise sebep olurlar. Ektravaze olduğunda nekroz yapmaması da üreye üstünlüğüdür. Fazla volümde verilmesi nedeni ile kardiyovasküler yüklenme ve pulmoner ödem görülebilir (1, 2).

Üre (Urevert - Ureaphil) - Glokomda ilk olarak 1959 yılında denenmiştir. Molekül ağırlığı 60, inert bir madde olup yüksek su, düşük yağda erirliği vardır. / 30 solüsyonu % 10 invert şeker ile karıştırılarak 0.5-2 g/kg hesabı ile i.v. olarak dakikada 60 damla verilir. GİB 30-45 dakika içinde düşer ve maksimum etki 1. saatte görülür. Göze yavaş penetre olmasına rağmen bu ajan ile GİB'da rebound etki görülmez. İdrar ile atıldığından k.c. ve böbrek hastalarında kullanılmamalıdır. Ektravaze olduğu takdirde nekroz yapabilir (1, 2).

Giyçerin (Glycerol - Giyroi - Osmoglyn) — Glokom alanında ilk olarak 1944 yılında kullanılmıştır. Molekül ağırlığı 92 olan trihidrik alkoldür. Renksiz, berrak şurup kıvamında çok tatlı bir sıvı olup oral yolla tatbikde absorpsiyon hızlıdır. 1-1.5 g/kg hesabı ile yarı yarıya meyva suyu veya limon ile karıştırılarak kullanılır. Hızla metabolize olur, ekstraselüler ortamda dağılır, diürez azdır, göziçine geçiş zayıftır. Bu nedenle etki uzun sürelidir fakat GİB düşüşü azdır. Maksimum etki 1-2 saatte görülür, 2-6 saatte biter. Karbonhidratlara metabolize olduğundan hyperglisemi yapıcı etkisi vardır. Bu nedenle diabetli hastalarda kullanılmaz. Bulantı sık görülür. İ.v. kullanımı hematüriye sebep olur (1,2,4).

Sodium Ascorbate - % 20 solüsyonu 0.5-1 g/kg hesabı ile i.v. yoEa verildiğinde mannitolden daha da etkilidir.

Isosorbite (Ismotic) — Sorbitolden 2 mol su alınarak meydana getirilen ve % 95 absorbe olan mol ağırlığı 146 olan dihidrik bir alkoldür. % 50 solüsyonları 1-2 g/kg oral olarak verilir. Etkisi 45 dakika başlar ve 5 saat sürer. Hiç metabolize olmaması, % 95 idrarla atılması, oral kullanılması ve kan şekeri üzerine etki etmemesi en büyük avantajlarıdır. Az bulantı yapar, ancak diare görülebilir. 220 ml isosorbite 132 mg Na bulunduğu Na kısıtlaması olan hastalarda kullanılmamalıdır (1, 2).

Ethyl Alcohol — Meyva suyu ile % 40-50 solüsyonu 2-3 ml/kg dozla verilir. Serum osmolalitesini % 20-30 kadar artırır. Süratle absorbe olur, bütün vücut sıvılarına yayılır, diürez yapar, gözfsni çabuk geçer; bu da etkisini azaltır. Bulantı kusma ve SSS bulguları olabilir (1,2).

VI. DİĞER AJANLAR

Trankilizanlar genellikle akut hacmelerde hastaların psişik durumlarını kontrol altına almak ve bazen de açık açılı glokomda miotik tedavisine yardımcı olmak için kullanılır. Esas mekanizma bilinmemekle birlikte bu ilaçlar oküler tansiyon değişikliklerinden sorumlu nörohumoral faktörleri kontrol altında tutmaktadır (1, 2).

Kardiak Glikozidler — Digoksinin kısa süreli olarak GİB'nı düşürdüğü ortaya konmuştur. Etkisi korpus siliaredeki Na ve K'a bağlı adenosin trifosfat enzimini inhibe ederek Na pompasını baskı altına

almak ve hümör aköz yapımını azaltmak sureti ile olur. Terapötik dozun toksik doza yakın olması nedeni ile kullanılmamaktadır (1, 2).

Antikonviilzanlar (Phenytoin -Dilantin) — Bu ilaçların görme alanı bozukluklarını önlediği ve düzelttiği ileri sürülmüştür. Etkisinin adenosin trifosfat pompa mekanizmasını potansiyalize ederek, optik sinirde hypoksiye bağlı intranöral Na birikimine mani olduğu belirtilmiştir. Ancak henüz kesin bir kanaat yoktur (1).

Spiroonolactone (Aldactone-A) — Bir aldosteron inhibitörü olup aköz yapımını azaltmaktadır (4).

Marijuana - Cannabis - Aktif kısmı A⁴etra hydrocannabinol olup kesin mekanizması bilinmemektedir. GİB'nda 4-5 saat süren % 25lik bir azalma meydana getirir. Psikoaktif etkisinden arındırılmış topikal preparat yapmak için çalışmalar devam etmektedir (1).

Hormonlar Menstürasyon esnasında projes-teron aktivitesinin artması ile beraber ACTH düzeyi düşmekte ve GİB azalmaktadır. Bunun yanında mestranol, noretinodral gibi hormon preparatları da bilinmeyen yollarla GİB düşürmektedir (2).

Hyaluronidaz dışı akımı artırarak etkili olmaktadır (2).

Kurar ekstraoküler kasları gevşeterek GİB'nı düşürür (2).

Atromid^S (Klofibrat) — Esas olarak kandaki yağ asitlerini ve lipidemiye azaltan bu ilaçlar konjestif glokom hecmesinden önce bunların kanda yükseldiği ve atromidin bu gibi olgularda GİB'nı düşürdüğü bildirilmiştir. Ancak bu etki BKG da şüphelidir, araştırmalar devam etmektedir (2).

KAYNAKLAR

1. Ellis PP: Ocular therapeutics and pharmacology, The C.V. Mosby Comp., 1985.
2. Günalp I: Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar, A.Ü.T.F. Göz Kliniği Yıllığı, s. 128, 1972.
3. Richardson K: Pharmacology, Clinical Ophthalmology V. 3,Ch. 56, 1982.
4. Sorsby A: Modern Ophthalmology, 4 : 606, 1972.
5. Klein HZ, Lugo M, Shields MB, Leon J, Duzman E: A Dose-Response Study of Pilocarpine for Duration of Action, Am. J. Ophthalmol. 99 : 23-36, J. 1985. .
6. Bassam PC: The most commonly used miotic. Now longer acting. Ann. Ophthalmol. 6 : 809, 1974.
7. Ouigley HA, Pollack IP: Intraocular pressure control with twice-daily pilocarpine in two vehicle solutions. Ann. Ophthalmol. 9 : 427, 1977.
8. Harbin TS Jr, Kaback MB, Podos SM, Becker B: Comparative intraocular pressure effects of Adsorbocarpine and Isopto Carpine. Ann. Ophthalmol. 10 : 59, 1978.
9. Johnson DH, Kenyon KR, Epstein DL, Van Buskirk EM: Corneal changes during pilocarpine gel therapy. Am. J. Ophthalmol. 101 : 13-15, 1986.
10. Weinreb RN, Ritch R, Kushner FH: Effect of adding betaxolol to dipivefrin therapy, Am. J. Ophthalmol. 101 : 196-198, 1986.
11. Kumar V Schoenwald RD, Chien DS, Packer AJ, Choi WW: Systemic absorption and cardiovascular effects of phenylephrine eyedrops, Am. J. Ophthalmol. 99 : 180-184.1985.

12. Duffin RM, Pettit TH, Straatsraa BR: 2.5% to 10% phenylephrine in maintaining mydriasis during cataract surgery, Arch. Ophthalmol. 101, 1903, 1983.
13. Goldberg HS, Feldman F, Cohen MM, Clark L: Effect of topical indomethacm and timolol maleate on intraocular pressure in normal subjects. Am. J. Ophthalmol. 99 :576-578, 1985.
14. Feghali JG, Kaufmann PL: Decreased intraocular pressure in the hypertensive human eye with betaxolol, a beta-1 adrenergic antagonist. Am. J. Ophthalmol. 100 : 777-782, 1985.
15. Atkins JM, Pugh BR, Timewell RM: Cardiovascular effects of topical beta blockers during exercise, Am. J. Ophthalmol. 99 : 173-175, 1985.
16. Cinotti A, Cinotti D, et al.: Levobunolol vs timolol for open angle glaucoma and ocular hypertension, Am. J. Ophthalmol. 99 : 11-17, 1985.
17. Long D, Zimmerman T, et al.: Minimum concentration of levobunolol required to control intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am. j. Ophthalmol. 99 : 18-22, 1985.
Rennie IG, Smerdon DL: The effect of a once-daily oral dose of nadolol on intraocular pressure in normal volunteers. Am. J. Ophthalmol. 100 : 445-447, 1985.
19. Fraunfelder FT, Meyer SM, Bagby GC, Dreis MW: Hematologic reactions to carbonic anhydrase inhibitors, Am. j. Ophthalmol. 100 : 79-81, 1985.
20. Barraquer RI, Barraquer J: Intraoperative mydriasis and miosis, Surgical pharmacology of the eye. Edited by M. Sears and A. Tarkkanen, 1985.