

## Katarakt ve Glokom Hastalarında Kan-Aköz Bariyeri ve Topikal Apraklonidin ile Etkileşimi

Sevda Aydın Kurna (\*), Tomris Şengör (\*\*), Vedat Akın (\*\*\*), Canan Gürdal (\*), Ahmet Alanyalı (\*\*\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** Katarakt ve glokom cerrahisi uygulanan hastalarda ameliyat öncesi %1 apraklonidin kullanımının kan aköz bariyeri üzerine olan etkisi araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya katarakt operasyonu yapılan 25 ve glokom cerrahisi yapılan 10 hastanın 36 gözü dahil edildi. Tüm vakalarda operasyon öncesi venöz kan örnekleri alındı ve operasyon esnasında aköz pipet ile 80-200 mikron aköz sıvı aspire edildi. Serum ve aköz sıvıda total protein ve LDH düzeyleri otoanalizörde kolorimetrik yöntem ile belirlendi, sellüloz asetat protein elektroforezi uygulandı.

**Bulgular:** Aköz sıvı ortalama protein seviyesi katarakt hastalarında (grup 1):  $29.92 \pm 18.53$  mg/dl, ameliyat öncesi apraklonidin kullanılan katarakt hastalarında (grup 2):  $16.02 \pm 9.69$  mg/dl, glokom hastalarında (grup 3):  $40.80 \pm 22.4$  ve ameliyat öncesi apraklonidin kullanılan glokom hastalarında (grup 4):  $30.78 \pm 15.57$  mg/dl olarak saptandı. Glokom hastalarında ön kamara protein seviyeleri anlamlı şekilde yüksek ve apraklonidin kullanılan gruplarda ön kamara protein düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı ( $p < 0.05$ ).

Aköz LDH miktarı grup 1:  $15.55 \pm 6.19$  U/L, grup 2:  $15.14 \pm 11.89$  U/L, grup 3:  $37.20 \pm 16.8$  U/L ve grup 4:  $33.75 \pm 15.50$  U/L olarak saptandı ( $p < 0.01$ ). Sellüloz asetat protein elektroforezi ile katarakt hastalarında albümin dışındaki protein fraksiyonları elde edilemedi. Glokom hastalarında ise albümin yanında beta ve gamma globülin fraksiyonları da saptandı.

**Sonuç:** Glokom hastalarında aköz protein ve LDH düzeyleri daha yüksek bulundu. Ameliyat öncesi apraklonidin kullanımı ile katarakt ve glokom hastalarında ön kamara protein düzeylerinde azalma saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Kan aköz bariyeri, Apraklonidin, Katarakt, Glokom

### SUMMARY

#### The Effects of Topical Apraclonidine on Blood Aqueous Barrier in Cataract and Glaucoma Patients

**Purpose:** We evaluated the effects of topical pre operative %1 apraclonidine on blood aqueous barrier in the patients performed cataract or glaucoma surgery.

**Material and methods:** 36 eyes of 25 cataract and 10 glaucoma patients are included in the study. Before the operation venous blood samples are collected and during the operation 80-

(\*) PTT Hastanesi Göz Kliniği, Uzman Doktor

(\*\*) PTT Hastanesi Göz Kliniği, Klinik Şefi

(\*\*\*) PTT Hastanesi Biyokimya Kliniği, Şef Yardımcısı

(\*\*\*\*) PTT Hastanesi Göz Kliniği, Başasistan

Yazışma adresi: Dr. Sevda Aydın Kurna, Yoğurtçubaşı sok. Samime hanım apt.  
Daire: 3, Fenerbahçe, İstanbul E-posta: sevdaydin yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 14.01.2002  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 06.07.2005  
Kabul Tarihi: 22.11.2006

200 micron aqueous is aspirated with aqueous pipette Total protein and LDH levels are determined in serum and aqueous humor with colorimetric analysis in autoanalyzer. Cellulose acetate electrophoresis is performed.

**Results:** Aqueous humor mean protein level was  $29.92 \pm 18.53$  mg/dl in cataract patients (group 1),  $16.02 \pm 9.69$  mg/dl in pre-operative apraclonidine used cataract patients (group 2),  $40.80 \pm 22.4$  mg/dl in glaucoma patients (group 3) and  $30.78 \pm 15.57$  mg/dl in pre-operative apraclonidine used glaucoma patients (group 4). Anterior chamber protein level was significantly higher in glaucoma patients and protein levels in the apraclonidine used groups was statistically significantly lower ( $p < 0.05$ ). Aqueous LDH levels were  $15.55 \pm 6.19$  U/L in group 1,  $15.14 \pm 11.89$  U/L in group 2,  $37.20 \pm 16.8$  U/L in group 3 and  $33.75 \pm 15.50$  U/L in group 4 ( $p < 0.01$ ). During cellulose acetate electrophoresis we only get albumin fraction in cataract patients, albumin, beta and gamma globulin fractions in glaucoma patients.

**Conclusions:** Aqueous protein and LDH levels are higher in glaucoma patients and pre operative topical %1 apraclonidine decrease aqueous humor protein levels in cataract and glaucoma patients.

**Key Words:** Blood aqueous barrier, Apraclonidine, Cataract, Glaucoma

## GİRİŞ

Oküler hemoastazın temini kan-aköz ve kan-retina bariyerlerinin bütünlüğünü gerektirir. Gözde travma, enfeksiyon ve iltihapla başlayan ve seyreden patolojilerin seyrinde bu bariyerlerin bozulması önemli yer tutar. Fizyolojik koşullarda siliyer epitel ve iris damarları protein moleküllerini geçirmezler. Buna göre kan-aköz bariyeri sağlam olan normal insanlarda ön kamarada protein bulunmaması gerekir. Ön kamarada normal koşullarda mevcut bulunan az miktardaki proteinin kaynağı, siliyer cismin aralıklı damarlarından kaçabilen orta ve düşük ağırlıklı proteinlerin iris kök stromasından difüzyonudur (10,49). Buna karşılık travma veya iltihabi olaylarda kan aköz bariyeri yıkımı ile geçirgen boşluklar oluşur ve relatif olarak büyük molekül ağırlıklı proteinlerin ön kamaradaki seviyesi artarak aköz sıvı dinamiğini etkiler (1,2).

Kan-aköz bariyeri bütünlüğünü incelemede çeşitli metodlar mevcuttur. Oral veya intravenöz flöresein verilmesini takiben ön kamaraya flöresein kaçığının ölçüldüğü Florofotometre ve Iris damarlarının flöreseine anormal geçirgenliğini gösteren iris flöresein anjiyografisi katarakt cerrahisi sonrası oluşan uzun dönemli kan aköz bariyer değişikliklerini göstermede oldukça etkili olmasına rağmen bazı araştırmacılar klinik olarak gözlenen oküler inflamasyon ile florofotometri arasında korelasyon olmadığını iddia etmektedir (3,4). 1988 yılından beri ve sınırlı sayıda klinikte kullanılabilen Kowa Laser Flare Cell Meter ise helyum-neon laser kullanarak yansıyan ışığın bilgisayar analizi ile ön kamarada flare ve hücre ayrımı yapılabilir. Protein miktarı foton sayısı/mg olarak belirtilir (5). Ön kamarada biyokimyasal değişikliklerinin, total protein ve protein fraksiyonlarının ölçümü kan aköz bariyeri yıkımını direkt olarak gösteren hassasiyeti çok yüksek bir yöntemdir fakat invaziv olması nedeniyle insan-

larda ancak ön kamaraya girilen ameliyatlar esnasında aköz sıvı alınarak incelenmektedir; ayrıca aspire edilen sıvı miktarı mikron seviyesinde olduğu için protein ve fraksiyonlarının incelenmesi ileri teknikler gerektirmektedir.

Katarakt cerrahisinde post operatif dönemde inflamasyonu azaltmak amacıyla uzun süredir topikal steroidlerin yanında prostoglandin inhibitörleri kullanılmaktadır. Topikal prostoglandin inhibitörlerinin özellikle operasyon sırasında oluşabilen miyozisi önleme amacıyla kullanımı son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır ve ameliyat öncesi topikal prostoglandin inhibitörü kullanımının kan-aköz bariyeri üzerinde koruyucu etkisi pek çok araştırmacı tarafından ispatlanmıştır (6-8).

Glokom operasyonunun kan aköz-bariyeri üzerine olan etkisi ve koruyucu ilaçların rolü ise şimdiye kadar gözden kaçmış bir konudur. Kuşkusuz glokom hastalarında kan-aköz bariyeri yıkımı ve post operatif artmış inflamasyon, uzun dönemde ameliyat başarısı ve muhtemelen fakik gözlerde katarakt oluşumu üzerine olumsuz etkileri olabileceği için çok önemlidir.

%1 apraklonidin selektif bir (2 agonistidir. Adenil siklaz enzimini inhibe ederek aköz sıvı üretimini azaltır ve özellikle ön segment lazer prosedürleri sonrası oluşabilen intraoküler basınç artışı ve kan aköz bariyeri yıkımını önlemede etkili ajanlardan biri olduğu kabul edilmektedir (9-11).

Biz bu çalışmada topikal prostoglandin inhibitörlerine ek olarak ameliyat öncesi topikal %1 apraklonidin kullanımının, katarakt ve glokom operasyonlarında kan aköz bariyeri bütünlüğü üzerine miktarsal etkisini aköz sıvı total protein, laktat dehidrogenaz, protein elektroforizi değerleri ile araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Tüm katarakt hastalarında tanı sırasında ayrıntılı anamnez alınarak daha önceden geçirdikleri hastalıklar ve operasyonlar araştırıldı. Tam oftalmolojik muayene yapıldı. Bu hastalardan daha önce oküler cerrahi geçirdiği saptanan veya funduslarında patoloji saptananlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalarda rutin biokimyasal, mikrobiyolojik ve radyolojik tetkikler alınarak dahiliye kliniğine konsülte edildi. Hipertansiyon dışında sistemik rahatsızlığı bulunan ve ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Operasyon öncesinde uygulanacak olan prosedür anlatılarak yazılı onay alındı.

Glokom ameliyatı yapılan hastalar, PTT Hastanesi Glokom Polikliniği'nde kart sistemiyle takip edilmekte olan hastalar arasından seçilmiştir. Tanı sırasında tam oftalmolojik muayene yapılan ve kaydedilen bu hastalarda altı aylık aralıklarla Humphrey Field Analyzer 740 ile görme alanı tetkikleri alınmakta ve 2 aylık aralıklarla tüm göz muayeneleri tekrarlanmaktadır. Glokom ameliyatı uygulayacağımız vakaların hepsinde ameliyat öncesi maksimal topikal tedaviye rağmen göz içi basıncı yüksek seyretmekteydi ve glokomatöz görme alanı defektinde kötüleşme mevcuttu, optik sinir cup/disk oranları 0.4 ve 0.9 arasında idi. Ameliyat kararı verilen glokom hastaları hospitalize edilerek, operasyondan en az bir hafta önce kullanmakta oldukları topikal parasempatomimetik ilaçlar ve en az 3 gün önce topikal betabloker, sempatomimetik ve diğer ilaçlar kesilerek; oral asetazolamid tablet 2x1 başlandı.

Hastalar 4 guruba ayrılarak incelendi.

GRUP 1- Katarakt-kontrol gurubu: Rutin premedikasyon (operasyon günü saat 7.00 ve 8.30 arasında midriasisiz amacıyla 30 dakika arayla 1'er damla %5 tropikamid, %10 fenilefrin, %1siklopentolat ve %0.1diklofenak sodyum) verildi.

GRUP 2- Katarakt-tedavi gurubu: Rutin premedikasyona ek olarak; sabah saat 8.00 ve operasyondan 30 dakika önce %1 apraklonidin damlatıldı.

GRUP 3- Glokom-kontrol gurubu: Rutin premedikasyon(%0.1 diklofenak sodyum) damlatıldı.

GRUP 4- Glokom-tedavi gurubu: Rutin premedikasyona ek olarak gurup 2'deki gibi apraklonidin damlatıldı.

Apraklonidin damlatılmadan önce ve yarım saat sonra sistemik kan basınçları ve nabızlar ölçüldü. Apraklonidin damlatılmasından sonra venöz kan örnekleri alınarak, biokimya laboratuvarında kan laktik dehidrojenaz (LDH), total protein, albumin, globulin seviyeleri ölçüldü.

Tüm vakalarda subtenon lokal anestezinin ardından kısa süreli dijital masaj yapıldı. Katarakt hastalarında Korneal limbal veya tünel insizyonun ardından aköz sıvı pipet ile (visitec 5168) ön kamaraya girilerek aköz sıvı aspire edildi. Trabekulektomi yapılan glokom hastalarında, üst kadrandan limbus tabanlı 3x3 mm dikdörtgen şeklinde, yarı kalınlıkta skleral lameller flep kaldırıldıktan sonra 1x2 mm trabekulum çıkarılmadan önce aköz pipet ile ön kamaraya girilerek aköz sıvı aspire edildi. Aköz aspirasyonu sırasında intraoküler yapıları hasar vermemeye ve aspire edilen sıvının kan veya irri-gasyon solüsyonu ile karışmamasına azami gayret gösterildi.

Toplanan aköz sıvı örneklerinde aynı gün total protein ve LDH seviyeleri otoanalizörde (Technicon AXON model) kolorimetrik yöntem ile belirlendi ve örnekler -20 derecede elektroforez yapılarına kadar saklandı. Çalışma sonunda aköz sıvı örnekleri çözülerek sellüloz asetat elektroforez'i yapıldı. Protein diagramı Bio-Rad GS 670 model Densitometre'de 525 nanometrede okutuldu. Sonuçlar Bio-Rad Moleküler Analiz programı ile değerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistik analizi SPSS 5.0 for windows programında Kruskal Vallis, Eşli t testi ve Mann Whitney-U testleri kullanılarak yapıldı. Anlamlılık sınırı olarak p<0.05 alındı.

## BULGULAR

Bu çalışma katarakt veya glokom ameliyatı yapılan 35 hastanın 25 sağ ve 11 sol toplam 36 gözünü kapsamaktadır. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 50 ila 87 arasında değişmekte ve 19 kadın, 16 erkekten oluşmaktaydı. Gruplara göre yaş ve cins dağılımı tablo 1'de izlenmektedir.

Tablo 1. Grupların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

	YAŞ	KADIN	ERKEK
Grup 1 Katarakt Kontrol	72.9 ± 5.54	6 (%31.6)	5 (%31.3)
Grup 2 Katarakt Tedavi	69.62 ± 13.36	10 (%52.6)	4 (%25)
Grup 3 Glokom Kontrol	68.60 ± 7.37	2 (%10.5)	3 (%18.7)
Grup 4 Glokom Tedavi	71.60 ± 12.01	1 (%5.3))	4 (%25)

Trabekulektomi yapılan hastalar, 9 primer açık açılı glokom, 1 kapalı açılı glokom ve 1 steroide bağlı glokom vakasıydı. Katarakt hastalarında ise 12 nükleer, 5 entümesan, 3 arka subkapsüler, 2 kortikal, 2 olgun senil katarakt mevcuttu.

Göz rengi 7 hastada mavi, 28 kahverengi ve 1 hastada ela idi.

Katarakt hastalarında preop görme keskinliği persep-siyon-projeksiyon ile 0.4 arasında idi ( $0.07 \pm 0.1$ ). 1 vakada gözlenen arka kapsül rüptürü ve ön kamara IOL implantasyonu dışında ameliyat sırasında veya sonrasında komplikasyon gelişmedi. Ameliyat sonrası görme keskinliği 0.5 ila 1.0 arasındaydı ( $0.82 \pm 0.1$ ). Glokom hastalarında ise ameliyat öncesi ve sonrası görme keskinlikleri aynı kaldı ( $0.42 \pm 0.38$ ). Operasyon esnasında komplikasyon gözlenmedi, fakat erken postoperatif dönemde 2 hastada hipotoni ve konjunktival flepte sıvı kaçağı saptanarak resütüre edildi.

Apraklonidin verilmeden önce ve yarım saat sonra arteriyel kan basıncı ve nabız ölçüldü. Tedavi grubunda arteriyel kan basıncı apraklonidin damlatılmadan önce ortalama  $140.0/77.6 \pm 19.3/15.0$  mmHg ve apraklonidin damlatıldıktan sonra ortalama  $122.9/73.5 \pm 15.7/8.6$  idi ( $p < 0.05$ ). Rakamsal olarak arteriyel kan basıncında düşme olmakla beraber hiç bir hastada hipotansif düzeyler gözlenmedi. Arteriyel nabız değerleri apraklonidin ön-

cesi dakikada ortalama  $74.9 \pm 3.4$  iken apraklonidin sonrası ortalama  $75.3 \pm 3.7$  idi ( $p > 0.05$ ).

Ön kamaradan, katarakt hastalarında 80-200 mikron ve glokom hastalarında 50-150 mikron aköz sıvı aspire edildi. Elde edilen aköz sıvı ve serum biokimyasal değerleri tablo 2'de gösterilmektedir. Aköz sıvı ortalama protein seviyesi, katarakt hastalarında (grup 1):  $29.92 \pm 18.53$  mg/dl, ameliyat öncesi apraklonidin kullanılan katarakt hastalarında (grup 2):  $16.02 \pm 9.69$  mg/dl, glokom hastalarında (grup 3):  $40.80 \pm 22.4$  mg/dl ve ameliyat öncesi apraklonidin kullanılan glokom hastalarında (grup 4):  $30.78 \pm 15.57$  mg/dl olarak saptandı. İstatistiksel olarak grup 1'deki aköz protein düzeyi grup 2'ye göre anlamlı derecede yüksek ( $p < 0.05$ ) ve serum /aköz sıvı protein oranları grup 1 ve 3'de grup 2 ve 4'e göre anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ).

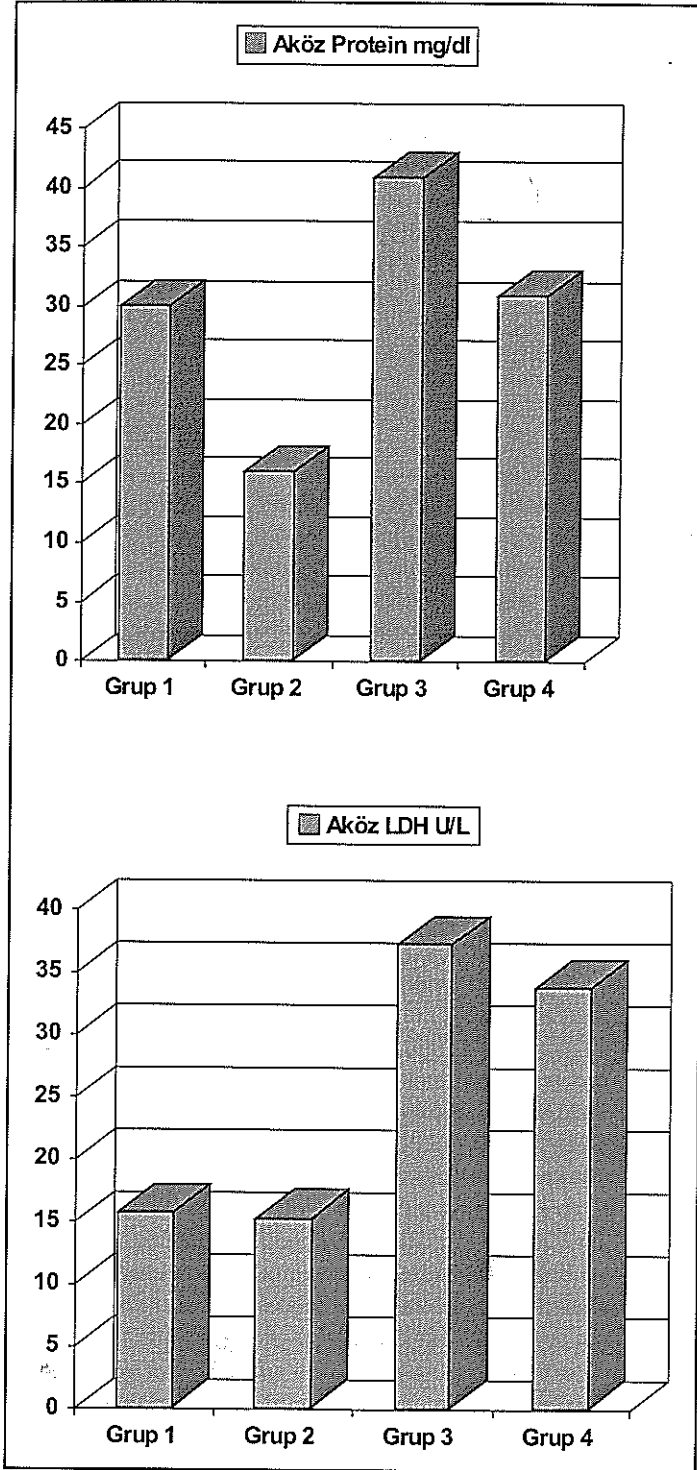
Aköz LDH miktarı grup 1:  $15.55 \pm 6.19$  U/L, grup 2:  $15.14 \pm 11.89$  U/L, grup 3:  $37.20 \pm 16.8$  U/L ve grup 4:  $33.75 \pm 15.50$  U/L olarak saptandı ( $p < 0.01$ ). Grup 3 ve 4'de grup 1 ve 2'ye göre aköz LDH anlamlı düzeyde yüksek ( $p < 0.01$ ). ve serum/ aköz LDH oranları ise düşüktü ( $p < 0.05$ ). Diğer değişkenler açısından anlamlı farka rastlanmadı ( $p > 0.05$ ) (Grafik 1).

Grup 2'de yer alan bir vakada aköz sıvı total protein ( $325$  mg/dl) ve LDH ( $109$  mU/ml) seviyeleri çok yüksek saptandı; bu sonuçlar operasyon sahasında kanla karış-

**Tablo 2.** Serum ve aköz sıvıda elde edilen biyokimyasal değerler (Pro=protein, LDH= laktatdehidrogenaz)

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD
AKÖZ LDH U/L	15,55	6,19	15,14	11,89	37,20	16,8	33,75	15,5
AKÖZ PRO mg/dl	29,92	18,5	16,02	9,69	40,80	22,4	30,78	15,5
AKÖZ MİKTARI µL	103,64	51,6	129,23	44,25	108,00	68,3	110,0	50,9
SERUM LDH U/L	157,00	41,3	178,09	69,73	170	38,4	166,0	37,2
SERUM PRO g/dl	7,01	,39	6,63	1,11	7,10	,35	6,70	,32
SERUM/ AKÖZ PRO	220	100	540	380	177,5	98	520	180
SERUM/ AKÖZ LDH	11,28	4,53	12,81	7,87	4,56	2,98	4,91	2,85

Grafik 1. Aköz sıvı protein ve LDH seviyeleri



ma olarak kabul edildi ve değerlendirilmeden çıkarıldı. Grup 2'de yer alan, radyoterapiye sekonder katarakt gelişmiş olan hastanın total protein seviyesi 21.4 mg/dl ve LDH seviyesi 50 mU/ml saptandı.

Grup 4'de yer alan steroide bağlı glokom vakasında total protein seviyesi 87.87 mg/dl ve LDH 13 mU/ml olarak saptandı. Bu vakalar istatistik değerlendirilmeye alınmadı.

Sistemik hipertansiyonu olan ve sağlıklı hastalar arasında aköz sıvı protein, LDH seviyeleri ve serum/aköz protein ve LDH seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Sellüloz asetat protein elektroforezinde, katarakt hastalarında albümin dışındaki protein fraksiyonları elde edilemedi. Glokom hastalarında ise farklı olarak albümin yanında beta ve gamma globülin fraksiyonları da saptandı. Protein fraksiyonları apraklonidin kullanılmayan grupta albümin %84±9, beta globülin %8.51±5.05, gamma globülin %6.6±3.9, apraklonidin kullanılan grupta ise albümin %84.06±4.75, beta globülin %6.51±4.6, gamma globülin %9.43±2.9 olarak saptandı.

#### TARTIŞMA

Katarakt ekstraksiyonu sonrası gözlenen ön kamara inflamasyonu ve geçici göz içi basınç yükselmesi önemli bir klinik problemidir. Katarakt cerrahisi sonrası 5-7. saatte florofotometri ile saptanan ortalama protein miktarında ameliyat öncesi döneme göre 2 kat artış gözlenir (12). Kruger ve arkadaşlarının, ufak insizyonlu katarakt cerrahisi ve katlanabilen göz içi lensi implantasyonunu takiben oluşan kan aköz bariyeri bozukluklarını Laser Flare Cell Meter ile inceledikleri çalışmalarında; ameliyat sonrası dönemde aköz flare değerlerinin ilk ay içinde yavaş bir düşme gösterdiği fakat ortalama 22.8 ayda bile aköz flare değerlerinin ameliyat öncesi düzeye göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (13). Tavşanlarda katarakt cerrahisi sonrası elde edilen sekonder aköz sıvıda protein miktarı, lökosit sayısı,  $\beta$ FGF (Fibroblast Growth Factor), tTGF (Transforming Growth Factor) düzeyinde artma ve aktif TGF $\beta$  düzeyinde azalma gözlenmiştir. Sekonder aköz sıvının özellikle post op 1 ve 2. günlerde kültürde lens epitel hücreleri üzerindeki proliferatif etkisi,  $\beta$ FGF düzeyinde artma ve inhibitör bir protein olan TGF $\beta$  düzeyindeki azalmaya bağlanmıştır (14).

Travmatik ve kimyasal uyarılar sonucu iris ve silier cisimde üretilen prostoglandinler lokal vazodilatasyon, oküler hipertansiyon, miyozis ve kan aköz bariyeri yıkımı ile ön kamara protein miktarında artıştan sorumlu tutulmaktadır. Siklooksijenaz inhibitörü olan sodyum

naproksen tavşanlarda parasentez sonrası midriazisi korur ve prostoglandin E2 ve protein düzeylerinde düşme sağlarken; potent kemotaksi ajanı olan lökotrien B4 düzeyi aynı kalmakta ve polimorfonukleer hücre infiltrasyonu devam etmektedir (15). Ekstra kapsüler katarakt ekstraksiyonu ve göz içi lens implantasyonu yapılarak, oral flöresein sodyum ile ameliyat öncesi ve sonrası florofotometri yapılan 234 hastalık bir çalışmada; ameliyat sonunda subtenon ve sonrasında topikal steroid kullanılan hastalarda ilk iki hafta %125 fazla floresein kaçığı gözlenmiş ve azalmakla beraber post op. 12. Haftaya kadar flöresein kaçığı devam etmiştir. Topikal indometasin ve steroid kullanılan hastalarda ise 1.haftada %25 fazla floresein kaçığı gözlenmiş ve ameliyat sonrası. 5. haftada normale dönmüştür. Buna karşılık indometasin kullanan grupta 9 hafta süreyle göz içi basınçlarında yükselme gözlenmiştir (7).

Selektif bir  $\alpha 2$  agonisti olan apraklonidin %1'in ön segment laser prosedürleri sonrası göz içi basınç artışı ve kan aköz bariyeri yıkımını önlemede etkili olduğunun gösterilmesi (9-11), araştırmacıları katarakt cerrahisi sonrası oluşabilen göz içi basınç artışını önlemede apraklonidin'in etkisini araştırmaya yöneltmiştir. Wiles ve ark., ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu ve arka kamara lens implantasyonu uyguladıkları hastalarında ameliyat sonrası 5- 8. saatlerde ameliyat öncesi apraklonidin kullanılan grupta ortalama 19.8±4.9 mmHg, post op apraklonidin verilen grupta ortalama 32.0±11.4 mmHg ve ilaç kullanılmayan grupta 27.6±8.3 mmHg göz içi basınç değerleri gözlemişlerdir (16). Araie ve ark çalışmasında ise fakoemulsifikasyon ve arka kamara lens implantasyonu sonrasında ameliyat öncesi apraklonidin kullanılan grupta göziçi basınç yükselmesi gözlenmezken, plasebo grubunda ameliyat sonrası 6,24 ve 30. saatlerde daha yüksek göziçi basınç değerleri elde edilmiştir. Laser flare cell meter ile yapılan ölçümde 6 ve 24. saatlerde flare değeri apraklonidin kullanılan grupta %50 düşük ölçülmüştür (8).

Glokom hastalarında aköz sıvıda değişik çalışmalarda 130.000-135.000, 140.000-160.000 Dalton proteinler (17,18), (kristalin (19), transferrin ve TGF  $\beta$ (20,21) düzeylerinde artış gözlenmiştir. Primer açık açılı glokomun patofizyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, aköz sıvıdaki biyokimyasal değişikliklerin hastalığın mekanizmasında payı olabilir. Katarakt ve glokom hastalarında bildirilen aköz sıvı protein seviyeleri büyük farklılıklar göstermektedir. Bu farklılık ameliyat sırasındaki aköz materyelin alım güçlüğü, aspire edilen sıvı miktarının çok az olması ve ölçüm tekniklerinin hassasiyet farklılıklarına bağlanabilir. Tripathi ve ark. katarakt cerrahisi yapılan 146 ve filtrasyon cerrahisi yapılan 54 gözden alınan aköz sıvıda ortalama protein

miktarı: katarakt hastalarında 11.87 mg/dl ön kamara protein seviyesinin 4.47 mg/dl, glokom hastalarında 102.4 mg/dl olarak ölçülmüş ve glokomda transferrin ve TGF $\beta$  düzeylerinde 2 kat artış saptanmıştır (20). Aynı yazarın aköz sıvıyı RIA VE slot-blot tekniği ile incelediği farklı bir çalışmasında ise protein düzeyleri kontrol grubunda 11.87±4.47 mg/dl, primer açık açılı glokomda 62.11±56.74 mg/dl ve sekonder glokomda 124.53±52.67 mg/dl olarak ölçülmüş ve glokom hastalarında transferrin miktarında artış saptanmıştır (21). Farklı olarak Kuchle ve ark. ise ön kamara protein seviyeleri arasında katarakt (0.22 ± 0.08 mg/ml) ve glokom hastalarında (0.26 ± 0.09 mg/ml) fark saptamamışlardır (22). Bayraktar ve ark. ise primer açık açılı glokomda humör aközde Ig G'nin yanısıra IgA seviyesinde de yükselme olduğunu bildirmişlerdir (23).

Glokomda gözlenen protein miktar ve içerik değişiklikleri; oküler dokulardaki distrofik değişiklikler, biyolojik membranları hasarlayan metabolitlerin birikimi ve anti-glokomatöz ilaçların kan aköz bariyerini yıkıcı etkisine bağlanmıştır (24). Topikal timolol maleat sonrası katarakt hastalarında ön kamara protein seviyesi 89 ±20 mg/dl iken kontrol grubunda 68±16 mg/dl olarak ölçülmüş ve jel filtrasyon kromatografisinde timolol kullanan grupta yüksek molekül ağırlıklı proteinleri ve muhtemelen makroglobulini gösteren ilk pikte yaklaşık iki kat artış gözlenmiştir (25). Yedigöz ve ark. çalışmasında ise %0.50 timolol uygulanan gözlerin ön kamara sıvısı Ig G ve albumin konsantrasyonu değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken; albumin/IgG oranında farklılık saptanmamıştır. Yazarlar, bu bulguların humör aköz akımının azalması ile birlikte protein filtrasyonunun bozulmadan kalmasına bağlı olduğuna ve timololün kan aköz bariyerinde bir bozukluğa neden olmadığına karar vermişlerdir (26). Tavşan gözlerinde yapılan bir çalışmada ise timolol kullanılan grupta 14.000-18.000 D molekül ağırlıklı proteinlerde artış olurken; pilokarpin ve dipivefrin ile fark oluşmamıştır (27). Bu bulgular  $\beta$  bloker olan timolol maleat'ın aköz sıvı üretimini azaltması ile oluşan konsantrasyon etkisine bağlanmaktadır. Buna karşılık; ana etkisini adenil siklaz enzimi inhibisyonu ile aköz akımı azaltarak gösteren apraklonidin'in ön kamara protein miktarında düşmeye sebep olması  $\beta_1$  etkisi ile siliyer epitel geçirgenliği, siliyer prosesler ve iris uzantılarındaki damar endotel geçirgenliği ve ön uveal kan akımında azalmaya bağlı olarak ön kamaraya geçen protein miktarındaki azalmaya bağlı oluşmuş olabilir.

Biz çalışmamızda aköz sıvı ortalama protein seviyesini katarakt hastalarında (grup 1): 29.92±18.53 mg/dl, glokom hastalarında (grup 3): 40.80±22.4 olarak saptadık. Glokom hastalarında ön kamara protein sevi-

yesi anlamlı şekilde yüksek bulunurken ( $p<0.05$ ); serum/aköz protein oranları arasında fark saptamadık. Ameliyat öncesi apraklonidin kullandığımız hastalarda ön kamara protein seviyelerini ise katarakt hastalarında (grup 2):  $16.02\pm 9.69$  mg/dl ve glokom hastalarında (grup 4):  $30.78\pm 15.57$  mg/dl olarak saptadık. Ön kamara protein düzeylerindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

Aköz LDH miktarı grup 1:  $15.55 \pm 6.19$  U/L, grup 2:  $15.14 \pm 11.89$  U/L, grup 3:  $37.20 \pm 16.8$  U/L ve grup 4:  $33.75 \pm 15.50$  U/L olarak saptandı ( $p<0.01$ ). Pre op apraklonidin kullanımı ile LDH seviyelerinde anlamlı fark oluşmadı. Hücre içi bir enzim olan laktat dehidrogenaz'ın genel olarak doku hasarı ve hücre yıkımını gösterdiği kabul edilir. Göz içi tümörler özellikle retinoblastomda (28) ve laserle oluşturulan travma sonrası (29) seviyesi artış gösterir. Glokomda LDH seviyelerinde gözlediğimiz iki kat artış muhtemelen aköz sıvı aspirasyonunun ameliyatın daha geç bir safhasında yapılmasına bağlıdır ve oluşan doku hasarını göstermektedir. Ek olarak oluşan kan aköz bariyeri yıkımı ile kandan ön kamara geçişinde LDH seviyelerindeki artıştan sorumlu olabilir.

Sellüloz asetat elektroforezinde Muhtemelen aköz sıvı protein konsantrasyonlarının çok düşük olmasına bağlı olarak katarakt hastalarında, albümin dışındaki protein fraksiyonları elde edilemedi. Glokom hastalarında ise farklı olarak albümin yanında beta ve gamma globülin fraksiyonları da saptandı. Protein fraksiyonları apraklonidin kullanılmayan grupta albümin %84±9, beta globülin %8.51±5.05, gamma globülin %6.6±3.9, apraklonidin kullanılan grupta ise albümin %84.06±4.75, beta globülin %6.51±4.6, gamma globülin %9.43±2.9 olarak saptandı.

Sonuç olarak ameliyat öncesi apraklonidin kullanımı ile katarakt ve glokom hastalarında ön kamara protein seviyelerinin düştüğünü gözlemledik. Ameliyat öncesi antiinflamatuvar ajanlara ek olarak apraklonidin uygulamasının özellikle üveit gibi inflamatuvar patolojiler ve göz içi basınç yükselmesi ile seyreden kan aköz bariyeri bozukluğunun önlenmesinde faydalı olacağı inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME, Brubaker RF: Effect of exogenous prostoglandins on aqueous humor dynamics and blood aqueous barrier function. *Survey of Ophthalmol.* 1997; 41: 69-75
2. Krupin T, Civan MM: Physiologic Basis of Aqueous Humor Formation. *The Glaucomas*, Ritch R., Shields M.B., Krupin T, St Louis, Mosby, 1996;251-280
3. Tuulonen A, Risteli J, Risteli L, Valmaki J, Airaksinen PJ: Collagen synthesis activity in the aqueous humor of eyes with glaucoma surgery: a pilot study. *British Journal of Ophthalmology.* 1996;80: 74-77
4. Flach AJ, Graham J, Kruger LP, Stegman RC, Tanenbaum L: Quantitative assessment of postsurgical breakdown of the blood aqueous barrier following administration of 0.05% ketorolac tromethamine solution. *Arch Ophthalmology.* 1988;106: 344-47
5. Shah SM, Spalton DJ, Smith SE: Measurement of aqueous cells and flare in normal eyes. *British Journal of Ophthalmol.* 1991;75: 348-352
6. Bucolo C, Spadaro A: Effect of sodium naproxen on inflammatory response induced by anterior chamber paracentesis in the rabbit. *J. Pharm. Pharmacol.* 1995;47: 708-12
7. Sanders DR, Kraff MC, Lieberman HL, Peyman GA, Tarabishy S: Breakdown and reestablishment of blood aqueous barrier with implant surgery. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100:588-590
8. Araie M, Ishi K: Effects of Apraclonidine on intraocular pressure and blood aqueous barrier permeability after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Am. J. of Ophthalmol.* 1993; 116: 67-71
9. Bonomi L, Bellucci R, Pagliaruso A, Stefani L: Apraclonidine protection of the blood aqueous barrier from traumatic breakdown. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1995;11: 25-35
10. Mutlu FM, Söyley M, Sobacı G, Çakır E, Yıldırım E. Apraklonidin'in kan aköz bariyeri üzerine etkisi. *MN Oftalmoloji* 1997;4:190-92
11. Kaufman PL, Gabelt B:  $\alpha 2$  adrenergic agonist effects on aqueous humor dynamics. *Journal of Glaucoma.* 1995;4 (Suppl 1): 8-14
12. Kondo T, Yamauchi T, Nakatsu A: Effect of cataract surgery on aqueous turnover and blood aqueous barrier. *J. Cataract Refract. Surg.* 1995; 21: 706-9
13. Kruger A, Muellner A, Abela C, Amon M: Long term disorders of the blood aqueous barrier after cataract surgery. *IOVS.* 1998; 39:600
14. Wallentin N, Wickström K, Lundberg C: Effect of cataract surgery on aqueous TGF  $\beta$  and lens epithelial cell proliferation. *Invest. Ophthalmol.* 1998; 39: 1410-18
15. Cole DF, Unger WG: Prostoglandins as mediators for the responses of the eye to trauma. *Exp. Eye. Res.* 1973;17: 357-368
16. Wiles SB, MacKenzie D, Ide CH: Control of intraocular pressure with apraclonidine hydrochloride after cataract extraction. *Am. J. Of. Ophthalmol.* 1991; 111: 184-8
17. Herschler J, Litun BS: Biochemical abnormalities in the aqueous in chronic open angle glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1987;18(11): 792-5
18. Caprioli J: The ciliary epithelia and aqueous humor. In *Adler's Physiology of the Eye.* Hart WM. St Louis, Mosby, 1992; 228-243

19. Doss EW, Ward KA, Koretz JF: Investigation of the 'fines' hypothesis of primary open angle glaucoma; the possible role of alpha crystallin. *Ophthalmic Res.* 1998;30: 142-56
20. Tripathi RC: Growth factors in the aqueous humor and their clinical significance. *J Glaucoma.* 1994;3: 248
21. Tripathi RC, Borisuth NS, Tripathi BJ, Gotsis SS: Quantitative and qualitative analyses of transferrin in aqueous humor from patients with primary and secondary glaucomas. *Invest Ophthalmol.* 1992; 33: 2866-73
22. Kuchle M, Nguyen NX, Hannappel E, Naumann GO: The blood aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res.* 1995;27: 136-42
23. Bayraktar MZ, Cansu K, Yıldırım E: Primer açık açılı glokom olgularında humör aközde immün globulin A seviyesinin incelenmesi. XVIII. Ulusal Türk Oftalmoloji Kong (1984), Turaçlı ME (ed), Ankara, Öztekin Ofset, 1986;151-155
24. Kuryshova NI, Vinetskaia MI, Elichev VP, Artamonov VP, Uspenskaia AP: Permeability of blood aqueous humor barrier in primary open angle glaucoma. *Vestn Oftalmol.* 1998;114: 10-13
25. Stur M, Grabner G, Huber-Spitzy V, Schreiner J, Haddad R: Effect of timolol on aqueous humor protein concentration in the human eye. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104: 899-900
26. Yedigöz N, Sürel Z, Suyugül N, Hattat N: Timolol Maleat ve Asetazolamidin humör aköz Ig G ve Albumin konsantrasyonu üzerine etkisi. XX. Ulusal Türk Oftalmoloji Kong (1986), Özçetin H, Ertürk H (ed), Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1989;236-240
27. Reyes MR, Cheng Q, Chuang PY, Lee DA. The effect of antiglaucoma drugs on rabbit aqueous humor proteins determined by gel electrophoresis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1998;14:229-237
28. Aksu G. Aqueous humor lactic dehydrogenase activity in normal and diseased eyes. *Ann Ophthalmol.* 1981; 13(9):1067-68
29. Schrems W, Van Dorp HP, Mechler W, Kriegelstein GK. The time course of laser induced disruption of the blood aqueous barrier in rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1983;221:65-7