

## Glokomlu Hastalarda Pilocarpin Jel Kullanımının Etkinliği ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Bülent Gürler (\*), Nevbahar Tamçelik (\*\*), Erdoğan Cicik (\*\*\*), Ahmet Satıcı (\*)

### ÖZET

**Amaç:** Glokom teşhisi yeni konulmuş ve herhangi bir antiglokomatöz tedavi kullanmayan hastalarda günde bir kez uygulanan pilokarpin jel formunun etkinliğini ve yan etkilerini araştırmak

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 11'i kadın, 4'ü erkek toplam 15 hastanın 22 gözü alındı. Hastaların ilaç öncesi tashihli görme keskinlikleri, göziçi basınçları (GİB'ları), pupilla çap ölçümleri ile birlikte biomikroskopik, gonyoskopik ve oftalmoskopik muayeneleri kaydedildi. Hastalara pilokarpin jeli (PilogelR HS, %4) her gece saat 22.30'da ince şerit şeklinde alt göz kağıdı içine sürmeleri tarif edildi. Çalışma süresi 1 ay olarak planlandı. Hastaların ilaç sonrası 1. gün, 1. 2., ve 4. hafta görme keskinliklerinin ölçülmesi ile birlikte oküler semptom ve belirtilerin araştırılmasını takiben 10., 12., 15. ve 18. saat GİB ve pupilla çap ölçümleri kaydedildi. İlaç öncesi ve ilaç sonrası değerler "paired t test"i kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** Hastaların pilokarpin jel sonrası 12. saatteki GİB'larının, pilokarpin jel öncesi saat 10.00-10.30 saatleri arasında ölçülen GİB'larından anlamlı derecede düşük olduğu ( $p<0,001$ ), buna ek olarak takip süresi sonunda pilokarpin jelin gün içindeki tüm ölçümlerde GİB'ını, pilokarpin jel öncesi değere göre anlamlı derecede düşürmüş olduğu ( $p<0,001$ ) tespit edildi. Ancak pilokarpin jelin GİB'ını öğleden önce daha etkin düşürdüğü ve öğleden sonraki ölçümlerde GİB'nın hafif bir yükselme eğilimine girdiği belirlendi. Tedavi boyunca 2 hastada görme keskinliğinde azalma, 3 hastada yanma ve sulanma, 3 hastada frontal baş ağrısı ve 2 hastada asemptomatik, minimal yüzeysel punktat keratopati saptandı.

**Tartışma:** Pilocarpin jelin GİB'ını etkili bir şekilde düşürmesi ve önemli bir yan etkisinin olmaması nedeniyle pilokarpin kullanması gereken ancak sıklığı nedeniyle damla formuna uyumsuzluk gösteren hastalarda veya akşam GİB diurnal olarak düşük olan hastalarda yararlı olabileceği kanısına varıldı. Ancak özellikle akşamları daha yüksek GİB'ları olan hastalarda veya 21-22 mmHg gibi GİB'nın üst sınırlarını tolere edemeyecek olan hastalarda dikkatli olunması gerektiği de gözönünde tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Pilocarpin jel, göziçi basıncı

### SUMMARY

#### Evaluation of Efficacy and Side Effects of Pilocarpine Gel in Patients With Glaucoma

**Purpose:** To investigate efficacy and side effects of pilocarpine gel in patients recently diagnosed as glaucoma and never received any antiglaucomatous medication.

(\*) Yrd. Doç. Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(\*\*) Prof. Dr., İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(\*\*\*) Uzm. Dr., İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Mecmuaya Geliş Tarihi: 15.12.2000  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 19.02.2001  
Kabul Tarihi: 16.05.2001

**Materials and Methods:** Twenty-two eyes of 11 female and 4 male, total 15 patients were included in this study. All patients were examined for corrected visual acuity, intraocular pressure (IOP), pupil diameter and evaluated by biomicroscopic, gonioscopic and ophthalmoscopic examinations before application of pilocarpine gel. Patients then were instructed to place pilocarpine jel (Pilogel<sup>®</sup> HS, %4) in the lower conjunctival fornixes of each eye at 10:30 p.m. The study was planned for one month. Visual acuity, ocular signs and symptoms were assessed at 1<sup>st</sup> day, 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> weeks. Following each examination, IOP and pupil diameter were recorded at 10<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> hours. Pre- and post-drug findings were statistically evaluated by paired t test.

**Results:** After pilocarpine treatment, IOPs at 12<sup>th</sup> hour were significantly lower than the pretreatment levels at 10:00-10:30, additionally, at end of the follow-up period, IOPs were lower than the pretreatment levels in all measurements. It was noted that pilocarpine gel reduced IOP more effectively before noon, however, the pressure had the tendency of being slightly higher in the afternoon. During therapy, blurred vision in 2 patients, burning and tearing in 3 patients, frontal headache in 3 patients and asymptomatic minimal superficial punctate keratopathy in 2 patients were seen as side effects.

**Discussion:** Since pilocarpine gel reduces the IOP effectively and does not have any significant side effect, it is suggested that pilocarpine gel could be helpful in patients who need pilocarpine but can not tolerate drop form because of frequent using or who have low afternoon IOP diurnally. Nevertheless, it should be used cautiously in patients who have high evening IOP or can not tolerate the high level of IOP such as 21-22 mmHg.

**Key Words:** Pilocarpine gel, intraocular pressure

## GİRİŞ

Pilokarpin solüsyonu glokom tedavisinde uzun süredir kullanılan kolinerjik sisteme agonist etkili bir drogdur. *Pilocarpus microphyllus* bitkisinden elde edilen alkaloid bir üründür (1). Açık açılı ve dar açılı glokomların pek çok formunda yüksek etkinlik ve güvenliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmıştır. Göziçi basıncını (GİB'nı) düşürmedeki etki mekanizması silier kasın kontraksiyonunu sağlayarak skleral mahmuzun gerilmesi sonucu indirekt etkiyle trabeküler ağ konfigürasyon ve geometrisinde değişiklik meydana getirerek humör aköz dışa akım direncinin azaltılması ayrıca pupiller blokta da bu mekanizmaya ek olarak, miyozis oluşturarak periferik irisi ön kamara açısı üzerinden uzaklaştırmakla açıklanmaktadır (1,2). Son yıllarda pilokarpinin dışa akım direncini azaltmadaki mekanizmasına yeni ilave teoriler de ileri sürülmektedir. Trabeküler ağ hücrelerinde düz kaslara spesifik olan  $\alpha$ -aktinin bulunduğu, bu hücrelerin düz kas hücrelerine benzer elektrik aktiviteye sahip olduğu ve bu nedenle kontraktıl hücreler gibi fonksiyon gördüğü sonuçta trabeküler ağın dışa akım regülasyonunda bilinen pasif rolünün dışında aktif rolünün de olduğu bildirilmektedir (2-5). Ancak trabeküler ağ hücrelerinin düz kas hücrelerine bu morfolojik, fonksiyonel ve elektrik aktivite benzerliği, trabeküler ağda silier kas kontraksiyonuna karşı kontraktıl bir antagonizmi oluşturmakta yani kolinerjik etkiyle trabeküler ağ hücrelerinde kontraksiyon sonucu dışa akım direnci artmaktadır. Pilokarpinin dışa akım kolaylığını arttırmadaki etki-

sinin silier kasda oluşan daha yoğun etki ile trabeküler ağda oluşan daha az etki arasındaki farktan oluştuğu ileri sürülmektedir (2-5).

Pilokarpin solüsyonunun GİB'ını düşürücü etkisi kısa sürmekte ve bu nedenle günde 3-4 kez damlatılması ile ancak gün boyunca etkinliği sağlanabilmektedir. Parasempatikomimetik etkisi sonucu pupillanın sfinkter kasında kasılmayla miyozis, silier kasdaki kasılmayla humor aközün dışa akımında kolaylıkla birlikte gözün optik karakterinde de değişikliklere sebep olmakta, tüm bunların istenmeyen sonucu olarak görme bulanıklığı ve siklik miyopi gelişmektedir. Bu nedenle de pilokarpin damla formunun kullanılmasında pratikte güçlükler ortaya çıkmakta ve bu da hastanın ilacı kullanımını ve tedaviye uyumunu bozmaktadır. Glokomun kontrolünde en önemli faktörlerden biri de uzun süreli ilaç tedavisine hastanın uyum gösterebilmesidir. Çeşitli çalışmalarda glokomlu hastaların önerilen tedaviye uyumda aksaklıklar gösterdiği ve bunun da glokomun progresyonunu olumsuz etkilediği bildirilmektedir (6-8).

Özellikle uzun süreli tedavi gerektiren kronik hastalıkların ilaç tedavisinde beklentilerden biri; geliştirilen özellikli formlarla ilacın daha uzun aralıklarda kullanımı sonucu sağlanacak etkinin, kısa aralıklarda kullanıldığında elde edilen etki kadar işleve sahip olmasıdır. Bir ilacın gözdeki temas zamanını arttırmak ilacın kullanım sıklığını azaltacak ve dolayısıyla hastanın ilaca uyumunu yükseltecektir. Bu amaçla oftalmolojide ilaç emdiril-

miş yumuşak kontakt lensler, plastik membran konjonktival implantlar (ocuser), kollojen veya sentetik polimerler gibi eriyebilen biyolojik bir matriks içinde ilacın kombine edildiği birçok ilaç salıverme sistemleri denenmiş ve pek başarılı olmamıştır. Sık aralıklarda kullanılması gereken pilokarpinin uygulamasında ortaya çıkan hasta uyumsuzluğunu ortadan kaldırmak için de pilokarpinin yumuşak kontakt lenslere emdirilmiş formu veya "ocuser" formları denenmiş ancak istenilen uyum sağlanamamıştır (9-11). Daha sonraları pilokarpin HCL'nin gözdeki temas zamanını uzatan yüksek vizkoziteli jel taşıyıcı içinde kombine edilen formu pilokarpin jel üretilmiş ve bunun günde tek doz kullanımı ile pilokarpinin damla formunun kullanılmasıyla meydana gelen siklik miyopi, görme bulanıklıkları, ilaca uyum bozuklukları gibi yan etkileri ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (12-20).

Bu çalışmada glokom teşhisi yeni konulmuş ve herhangi bir antiglokomatöz ilaç kullanmayan hastalarda pilokarpin jelin etkinliği ve yan etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Biriminde Ocak-Mart 1996 tarihlerinde glokom teşhisi yeni konulmuş ve herhangi bir antiglokomatöz ilaç kullanmayan 8 hasta ile Mart 1998-Mayıs 1999 tarihlerinde kliniğimizden aynı özellikte 7 hasta olmak üzere toplam 15 hastanın 22 gözü dahil edilmiştir. 11'i (%73,3) kadın, 4'ü (%26,7) erkek olan hastaların yaşları 35-66 (ort. 49,26±9,17) arasında değişmekteydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların sabah saat 9.00-10.00 ve öğleden sonra saat 14.00-15.00'de ölçülen GİB'larının 23 mmHg'dan yüksek olması, glokom ve refraksiyon bozukluğu dışında herhangi bir oküler hastalığı olmaması, göz operasyonu geçirmemiş ve antiglokomatöz ilaç kullanmıyor olması kriter olarak seçildi. Tüm hastaların çalışma hakkında bilgilendirilmelerini takiben onayları alındı.

Çalışma öncesi standart bir form hazırlanarak hastaların tashihli görme keskinlikleri, biomikroskopik muayeneleri, applanasyon tonometresi ile saat 10.00-10.30 arasında ölçülen GİB'ları, oftalmoskopik optik disk bulguları, Zeiss 4 aynalı veya Goldmann 3 aynalı lens ile değerlendirilen gonyoskopik bulguları ve 8 hastada Goldmann kinetik perimetresi ve 7 hastada cetvel ile ölçülen pupilla genişlikleri kaydedildi. Hastalara pilokarpin jeli (Pilogel<sup>®</sup> HS, %4) her gece saat 22.30'da ince şerit şeklinde alt göz kapağı içine sürmeleri tarif edildi. Çalışma süresi 1 ay olarak planlandı. Yine standart bir form hazırlanarak hastaların 1. gün, 1., 2. ve 4. haftada

pilocarpin jel öncesi tashih edilen görme keskinliklerinin Snellen eşelinde değişip değişmediği ölçüldü; rahatsızlık, yaşarma ve fotofobi gibi oküler semptomların normal, az, orta, fazla şeklinde olup olmadığı sorgulandı. Ayrıca eritem, palpebral enfeksiyon, bulbar enfeksiyon, limbal enfeksiyon, korneal hastalık gibi oküler belirtilerin araştırılmasını takiben 10. 12. 15. ve 18. saat GİB ve pupilla çap ölçümleri kaydedilerek, ışık refleksleri kontrol edildi. İlaç öncesi ve ilaç sonrası değerler paired t testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Hastaların pilokarpin jel öncesi ve pilokarpin jel sonrası 1. gün, 1. 2. ve 4.hafta GİB'ları tablo 1'de görülmektedir. Hastaların pilokarpin jel öncesi saat 10.00-10.30 saatleri arasında ölçülen GİB'ları pilokarpin jel sonrası 12. saatte yapılan ölçümlerle karşılaştırıldığında, pilokarpin jelin her ölçüm döneminde GİB'nı anlamlı derecede düşürdüğü ( $p<0,001$ ) tespit edilmiştir (tablo 2). Bu ölçümlerde pilokarpin jel bazal değere göre GİB'nı %28-31 oranında düşürmüştür. Buna ek olarak pilokarpin jel kullanımının 4. haftasında gün içindeki tüm ölçümlerde GİB'nın pilokarpin jel öncesi değere göre anlamlı derecede düşük ( $p<0,001$ ) olduğu saptandı (tablo 3). Bu ölçümlere göre GİB bazal değere göre %27-34 oranında düşmüştür.

Pupilla çapları ve ışık refleksleri hastaların ilacı doğru uygulayıp uygulamadığının bir göstergesi olarak kullanıldı. Tablo 1'de altı çizgili olarak gösterilen ve bazal değere yakın ölçülen GİB değerleri esnasındaki pupilla çaplarının ve ışık reflekslerinin normale yakın olduğu görülmüş ve dolayısıyla hastaların o gün pilokarpin jeli doğru-yeterli uygulayamadıkları kanısına varılmıştır. Tablo 4'de normal gözlerin pupilla çap ölçümleri ile birlikte pilokarpin jel öncesi ve bir aylık pilokarpin jel kullanımı sonrası glokomlu gözlerin pupilla çap ölçümlerinin ortalamaları verilmiştir. Bu değerlendirmelere 3 gözde kapsüler glokom 1 gözde psödoeksfolyasyonu olan hastalar alınmamıştır. Pilocarpin jel sonrası tespit edilen pupilla çap ortalamalarının tümü pilokarpin jel öncesi değerlere göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,001$ ).

Pilocarpin jel öncesi tashih edilen görme keskinliklerinin Snellen eşeli ile pilokarpin jel kullanımının 10. saatinde yapılan kontrolünde, sadece 2 hastada görme keskinliğinin 2 ya da daha fazla sıra azaldığı saptandı ancak bundan hastaların günlük aktiviteleri etkilenmiyordu. Pilocarpin jel kullanımı ile 3 hastada yanma ve sulanma (özellikle ilacı uyguladıktan sonra ve az-orta

**Tablo 1.** Hastaların pilokarpın jel öncesi ve sonrası GİB değerleri (İ.Ö⇒ İlaç öncesi, s⇒ saat)

Hasta No.	Yaş	Göz	İ.Ö	İlaç Sonrası GİB (mmHg)															
				1. gün				1. hafta				2. hafta				4. hafta			
				10.s	12.s	15.s	18.s	10.s	12.s	15.s	18.s	10.s	12.s	15.s	18.s	10.s	12.s	15.s	18.s
1	50	Sağ	30	19	18	20	21	20	19	19	19	17	19	22	22	19	20	21	20
		Sol	25	16	16	17	17	16	17	16	17	17	17	18	18	18	18	18	17
2	63	Sol	34	23	22	23	25	24	23	23	25	22	24	24	26	21	22	24	25
3	52	Sol	29	18	20	19	20	19	20	20	21	18	20	19	19	18	19	21	20
4	45	Sağ	28	20	19	21	22	20	21	20	22	20	21	20	21	19	21	21	21
		Sol	27	21	23	22	22	20	20	21	22	23	24	24	25	19	20	21	22
5	36	Sağ	31	22	21	21	20	23	20	21	22	22	22	22	23	21	21	21	23
		Sol	31	21	23	22	20	19	19	21	21	22	22	22	21	22	20	21	21
6	52	Sağ	35	28	27	25	25	23	24	23	24	24	25	25	27	24	24	26	27
		Sol	31	25	25	26	23	21	21	23	22	22	23	23	24	21	22	23	24
7	49	Sağ	26	18	17	19	18	16	19	19	18	17	18	17	19	18	18	19	18
		Sol	27	18	18	19	18	16	18	17	19	16	18	19	19	18	18	19	19
8	41	Sağ	29	19	20	22	21	19	20	22	22	18	19	22	21	19	22	22	21
		Sol	29	19	20	22	21	19	20	22	22	18	19	22	21	19	22	22	21
9	61	Sağ	32	23	21	22	24	26	29	30	30	21	21	22	23	21	22	22	24
		Sol	34	24	23	23	24	24	28	29	31	23	24	24	24	23	23	22	25
10	48	Sağ	28	22	26	27	27	21	23	23	24	20	22	23	23	20	21	22	21
11	43	Sol	27	18	17	19	20	18	18	20	19	19	18	19	18	17	19	18	19
		Sol	27	18	17	19	20	18	18	20	19	19	18	19	18	17	19	18	19
12	66	Sağ	33	26	28	31	30	22	23	22	24	21	23	23	25	20	22	23	25
		Sol	30	25	27	27	28	20	20	21	22	20	22	22	24	20	20	21	22
13	44	Sağ	28	17	18	18	19	18	16	19	20	17	19	19	18	18	17	18	19
14	35	Sol	32	22	22	22	24	23	22	24	25	23	25	24	25	22	23	23	24
15	54	Sol	32	23	24	24	25	22	22	23	23	23	22	24	24	22	22	23	23

arası) ve 3 hastada ilk günlerde daha fazla olan frontal baş ağrısı (5 no.lu hasta her muayenede fazla baş ağrısından yakındı) gibi semptomlar ortaya çıktı. Ancak bu semptomlar hiçbir hastada pilokarpın jel kullanımını terk ettirmedi. Bir aylık kullanım sonunda 2 hastada asemptomatik, minimal yüzeysel punktat keratopati dışında oküler belirtiye rastlanılmadı. Bunun dışında özellikle ilk günde bazı hastalarda ilacı uygulamada zorluk meydana geldi.

## TARTIŞMA

Pilokarpın jel formunun etki süresinin uzunluğu, her bir göz kırpmaya hareketi ile jel matriksi içinden pilokarpının yavaşça salınımının sonucudur. Jel matriksinin bu tedrici ve yavaş yıkılması ile salınan aktif madde göz-

yaşı filmi içine yayılır. Jel sisteminde herhangi bir zamanda gözde mevcut olan pilokarpın miktarı, günde 4 kez kullanılan %4'lük pilokarpın damla formunun yaklaşık %25 kadarıdır (15). Pilokarpın jel içinde verilmesinin birçok avantajı vardır: 1. Daha uzun süreli ilaç salınımı ve günde bir kez kullanmaya bağlı daha az oküler iritasyon semptom ve yan etkileri 2. Sık kullanımın getirdiği günlük rutin aktivasyonda rahatsızlık ve ilacı kullanmada unutkanlık gibi sorunların olmaması ve böylece hastanın ilaca uyumunun yüksekliği. 3. Ayrıca jelin bir doz kullanımda içerdiği pilokarpın miktarının (1-1,25 cm.lik şerit=50 mikrolitre pilokarpın jel) 2mg olduğu ve bu miktarın damla formunun bir damlasına eşit olduğu ve böylece günde 4 kez kullanılan pilokarpın damla ile jelle göre 4 kat daha fazla ilacın göze temas etmesidir (12,15,21).

**Tablo 2.** Pilokarpin jel sonrası 12. saat ortalama GİB değerleri ile jel öncesi ortalama GİB değerinin karşılaştırılması (\*  $\Rightarrow p < 0,001$ )

İlaç Öncesi GİB (ort.±sd)	İlaç sonrası 12. saat GİB (ort.±sd)			
	1. gün	1. hafta	2. hafta	4. hafta
29.95±2.78 %100	21.59±3.56* %72	21±3.17* %70	21.31±2.37* %71	20.68±1.91* %69

**Tablo 3.** Bir aylık takip süresi sonunda pilokarpin jel sonrası ortalama GİB değerleri ile jel öncesi ortalama GİB değerinin karşılaştırılması (\*  $\Rightarrow p < 0,001$ )

İlaç Öncesi GİB (ort.±sd)	İlaç sonrası 4. hafta GİB (ort.±sd)			
	10. gün	12. hafta	15. hafta	18. hafta
29.95±2.78 %100	19.90±1.82* %66	20.68±1.91* %69	21.36±1.96* %71	21.90±2.54* %73

**Tablo 3.** Bir aylık takip süresi sonunda pilokarpin jel sonrası ortalama GİB değerleri ile jel öncesi ortalama GİB değerinin karşılaştırılması (\*  $\Rightarrow p < 0,001$ )

Pupilla çapları (ort.±sd; mm)					
		Pilokarpin jel sonrası 4. hafta			
Normal gözler	Pilokarpin jel öncesi	10. saat	12. saat	15. saat	18. saat
3.25±0.4	3.3±0.33	1.8±0.23*	2±0.25*	2.16±0.29*	2.33±0.24*

Goldberg ve arkadaşlarının (12) glokom veya oküler hipertansiyonlu hastaların bir gözlerine pilokarpin jel, diğer gözlerine günde 4 kez % 4'lük pilokarpin damla formu uyguladıkları çalışmalarında; bir ay sonunda jel uygulanmasını takiben 17. saatteki GİB değerlerini damla formu ile yaklaşık olarak eşdeğer bulmalarına rağmen jelin etkisinin 24. saate kadar giderek azaldığı ve 23. saatte GİB'nı düşürücü hiçbir etkisinin kalmadığı ayrıca miyozisin GİB düşürücü etki ile paralel seyir gösterdiği bildirilmektedir. March ve arkadaşlarının (13) çalışmalarında jelin GİB'nı düşürücü etkisinin 24 saat kadar sürebildiği ve jelin kullanıldığı 2 gün boyunca GİB'nda diurnal varyasyon görülmediği ve böylece glokomlu hastalarda karakteristik GİB diurnal değişikliklerinin günlük tek doz jel kullanımı ile azalabileceği sonucuna varılmaktadır. Maas ve arkadaşları (17) ise pilokarpin jel kullanılan 6 hastadan 4'ünde uygulamayı takiben 22,5. saate kadar GİB'nın yeteri kadar düştüğünü, ancak GİB'nın akşam değerlerinde sabah değerlerine göre yük-

selme eğilimi olduğunu belirtmektedirler. Bununla birlikte Stewart ve arkadaşları (15) bir haftalık, Aldrete ve arkadaşları (14) ise 1 aylık takip sonunda, %4'lük pilokarpin jel kullanımı ile GİB'nda 24 saat boyunca etkili bir düşüş sağladıklarını bildirmektedirler. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Yıldırım ve arkadaşları (20) 2x1 %0,5'lik timolol maleat ve 4x1 %2'lik pilokarpin damla kombinasyonu kullanan glokomlu hastalarda, %0,5'lik timolol maleat ve damla formu yerine %4'lük pilokarpin jel kombinasyonunun 1 aylık uygulanmasını takiben hastaların GİB'larında daha önceki kombinasyona göre istatistiksel olarak daha fazla düşme sağlandığını, Can ve arkadaşları (19) ise tek başına veya kombine olarak pilokarpin damla tedavisi almakta olan 23 glokomlu hastanın bir gözlerine damla yerine 1 haftalık pilokarpin jel uygulaması sonrasında, pilokarpin jelin GİB'nı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşürdüğünü bildirmektedirler. Çalışmamızda yeni glokom teşhisi konulmuş ve herhangi bir antiglokomatöz ilaç kullanmayan hastalara 1 aylık pilokarpin jel uygulaması sonrasında, GİB'larında bazal değere göre %27-34 arasında düşüş sağlanmıştır. Eğer antiglokomatöz bir ilacın GİB'nı en az %30 düşürmesi gerektiğini kriter olarak kabul edersek, pilokarpin jelin GİB'nı etkili bir şekilde düşürdüğü sonucuna varılır. Ancak burada dikkati çeken 10. saatte elde edilen %34'lük düşüşün akşama doğru azaldığı ve 18. saatte %27'lik bir orana gerilemiş olduğu yani ilacın öğleden sonraki etkisinin giderek azaldığıdır. Pupilla çaplarındaki 10. saatteki 1,8±0,23 mm.lik çapın 18. saatte 2,33±0,24 mm.lik çapa ulaşması da bunu desteklemektedir. Halbuki GİB'nın genel olarak sabah yüksek akşam düşük değerler olmak üzere diurnal varyasyon gösterdiği bilinmektedir (daha seyrek olarak tersi de olabilir) ve buna göre pilokarpin jelin akşam etkisinin daha da yetersiz kaldığı ortaya çıkacaktır. Bu bulgu Goldberg ve arkadaşları (12) ve Maas ve arkadaşlarının (17) çalışmalarını da desteklemektedir.

Normal gözlerde yapılan bir çalışmada jelin oluşturduğu miyopinin uygulamadan sonraki 1. saatte maksimuma çıktığı (ort. -5.69) ve lineer olarak azalarak 8. saatin sonunda normale döndüğü, buna karşılık damla formunda 1. saatte ulaşılan maksimum değerine gele göre daha az olduğu (ort. -2,42) ve 2. saatin sonunda miyopinin normale döndüğü bildirilmektedir (21). Ancak damla formunun 6 saatte bir uygulanma zorunluluğu nedeniyle, miyopinin sıklık olarak tekrarlayarak bulanık görmeye neden olmasının olgularda memnuniyetsizliğe yol açtığı, halbuki jelde daha derin bir miyopi oluşmasına rağmen miyopinin hastanın uykuda olduğu saatlerde geliştiği ve ortalama 8 saatlik uyku sonunda miyopinin or-

tadan kalkması nedeniyle uyanıkken bulanık görme şikayeti gelişmediği bildirilmekte ve bunun da olguların ilaca uyumunu kolaylaştıracağı sonucuna varılmaktadır (21). Krause ve arkadaşları (16), pilokarpın jel uygulamasını takiben 8-24 saat arasında oluşan miyopinin düşük ve stabil seyrettiğini, buna karşılık 4 kez uygulanan damla formunun oluşturduğu miyopinin yüksek değişkenlik gösterdiğini ve bu nedenle hastalara dengeli bir gözlük verilemediğini de bildirmektedirler. Çalışmamızda 15 hastadan sadece 2'sinde görme bulanıklığı şikayeti mevcuttu. Bu hastaların görme keskinliklerinde subjektif olarak, günlük rutin aktivitelerini etkilemeyen, Snellen eşelinde 2 ya da daha fazla sıra azalma tespit ettik.

Literatürde pilokarpın jel kullanımı ile ilgili çeşitli yan etkiler söz konusu edilmektedir. Maas ve arkadaşları (17) 8 hastanın 6'sında yaşanan jel uygulama güçlüğü dışında, 1 aylık takipte yanma (1 hasta), bulanık görme (3 hasta), frontal baş ağrısı (1 hasta) ve yüzeysel punktat keratopati (2 hasta) gibi yan etkiler bildirmekte ve buna ilaveten aynı yazarlar (18) tarafından yapılan 13 hastayı içeren diğer bir çalışmada ise pilokarpın jelin 6 aylık kullanımı sonrasında bulanık görme (3 hasta), yüzeysel punktat keratopati (4 hasta) bildirilmektedir. Goldberg ve arkadaşları (12) jel uygulanmasını takiben ilk 5-10 dakika içerisinde hafif sulanma ve yabancı cisim hissi gibi şikayetler dışında yan etki rapor etmemişlerdir. Yıldırım ve arkadaşları (20) jel kullanımı sırasında %20 bulanık görme, %20 yanma ve batma, %13,33 kapaklarda birikinti, 2 hastada korneada superfisyel keratit saptadığını ve 2 hastanın da tedaviyi tolere edemeyip bıraktığını bildirmektedirler. Can ve arkadaşları (19) 1 haftalık kısa uygulama sonrası herhangi bir subjektif yakınma ve biomikroskopik korneal değişikliklere rastlamadıklarını, Aldrete ve arkadaşları (14) ise 1 aylık kullanım sonrası frontal baş ağrısı, görme bulanıklığı ve oküler iritasyon bulgusu gibi yan etkilerden herhangi birini tespit etmediklerini bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda ise 15 hastanın 3'ünde yanma, sulanma, 2'sinde asemptomatik, minimal yüzeysel punktat keratopati, 2'sinde görme bulanıklığı, 3'ünde de frontal baş ağrısı mevcuttu. Ancak bu şikayetlerin hiçbirisi hastalara pilokarpın jeli terk ettirmemiştir. Burada belirtilmesi gereken bir problem de, özellikle ilk günlerde hastaların jeli alt göz kapağı içine uygulamalarında zorluk çekmeleri ve bu yetersiz uygulama sonucunda GİB'nın yeterli düşmemesidir (tablo 1'de altı çizgili olarak gösterilen GİB değerleri).

Daha büyük hasta grubunda, daha uzun süreli pilokarpın jel kullanımı ile ilgili olarak Johnson ve arkadaşlarının (22) iki ayrı çalışmalarından birinde, 1 yıl takip edilen ve jeli 8 haftadan daha uzun süre kullanan hastaların %20'sinde takip süresi boyunca sebat eden yaygın-

yüzeysel korneal bulanıklık, diğerinde (23) ise hastaların %28'inde ince-yaygın-yüzeysel korneal bulanıklık geliştiği ve bu bulanıklığın 2 yıl kadar sürdüğü hatta 2 hastada da gerilemediği bildirilmekte ancak bu hastalarda herhangi bir şikayet ortaya çıkmadığı gibi görme keskinliklerinin değişmediği rapor edilmektedir. Nagasubramanian ve arkadaşları (24) ise 18-72 ay pilokarpın jel kullanan hastaların korneal kalınlık ölçümlerinin ve endotel hücre sayımlarının kontrol grubundan farklı olmadığını ve bundan dolayı da pilokarpın jelin korneaya olumsuz etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır.

Sonuç olarak, pilokarpın jelin GİB'nı etkili bir şekilde düşürdüğü, önemli bir yan etkisinin olmadığı ortaya çıkmakta ve pilokarpın kullanması gereken ancak sıklığı nedeniyle damla formuna uyumsuzluk gösteren hastalar ile akşam GİB diurnal olarak düşük olan hastalarda yararlı olabileceği kanısına varılmıştır. Ayrıca postoperatif dönemde miyozisin sürdürülmesi ve GİB kontrolü amacıyla ameliyat sonunda uygulamak gibi bir alternatif kullanım şekli de düşünülebilir. Ancak jelin akşam GİB düzeyleri üzerindeki etkisinin azalma eğilimi göstermesi nedeniyle, özellikle akşamları daha yüksek GİB'ları olan veya 21-22 mmHg gibi GİB'nın üst sınırlarını tolere edemeyecek olan hastalarda dikkatli olunması gerektiği ve belki de bu gibi hastalarda 18. saatten sonrak olarak tek doz pilokarpın damla gerekebileceği gözünde tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Nardin GF, Zimmerman TJ: Ocular colinergic agents. In *The Glaucomas, Glaucoma therapy*. Rich R, Shields MB, Krupin T. eds. St. Louis. Mosby. 1996;1399-1407.
2. Wiederholt M: New aspects in aqueous humor dynamics. In *Pharmacotherapy in Glaucoma*. Örgül S, Flammer J. eds. Bern. Verlag Hans Huber. 2000;65-72.
3. Wiederholt M: Direct involvement of trabecular meshwork in regulation of aqueous humor outflow. *Curr. Opinion Ophthalmol.* 1998;9:46-49.
4. Wiederholt M, Bielka S, Schweig F, Lütjen-Drecoll E, Lepple-Wienhues A: Regulation of outflow rate and resistance in the perfused anterior segment of the bovine eye. *Exp. Eye Res.* 1995;61:223-234.
5. Stumpff F, Wiederholt M: Regulation of trabecular meshwork contractility. *Ophthalmologica.* 2000;214:33-53.
6. Norell SE: Monitoring compliance with pilocarpine therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 1981;92:727-731.
7. Granstrom PA: Glaucoma patients not compliant with their drug therapy: Clinical and behavioral aspects. *Br. J. Ophthalmol.* 1982;66:464-470.
8. Spaeth GL: Visual loss in a glaucoma clinic: I. Sociological considerations. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1970;9:73-82.

9. Quigley HA, Pollack IP, Harbin TS Jr: Pilocarpine ocuserts. Long-term clinical trials and selected pharmacodynamics. *Arch. Ophthalmol.* 1975;93:771-775.
10. Macoull KL, Pavan-Langston D: Pilocarpine ocusert system for sustained control of ocular hypertension. *Arch. Ophthalmol.* 1975;93:587-590.
11. Podos SM, Becker B, Asseff C, Hartstein J: Pilocarpine therapy with soft contact lenses. *Am. J. Ophthalmol.* 1972;73:336-341.
12. Goldberg I, Ashburn FR, Kass MA, Becker B: Efficacy and patient acceptance of pilocarpine gel. *Am. J. Ophthalmol.* 1979;88:843-846.
13. March WF, Stewart RM, Mandell AI, Bruce LA: Duration of effect of pilocarpine gel. *Arch. Ophthalmol.* 1982;100:1270-1271.
14. Aldrete J, McDonald TO, DeSousa B: Comparative evaluation of pilocarpine gel and timolol in patients with glaucoma. *Glaucoma.* 1983;5:236-241.
15. Stewart RH, Kimbrough RL, Smith JP, Ward RL: Long acting pilocarpine gel: A dose-response in ocular hypertensive subjects. *Glaucoma.* 1984;6:182-185.
16. Krause K, Kuchle HJ, Baumgart M: Comparative investigations of pilocarpine gel and pilocarpine eye drops. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1985;187:178-183.
17. Maas S, Ros FE, De Heer LJ, De Keizer RJM: Efficacy and safety of combination therapy Pilogel<sup>®</sup> /  $\beta$  blocker: Interim results. *Doc. Ophthalmol.* 1989;72:391-398.
18. Maas S, Ros FE, De Heer LJ, De Keizer RJM: Long-term treatment with Pilogel/ $\beta$ -blocker in glaucoma patients. *Int. Ophthalmol.* 1991;15:281-284.
19. Can Ç, Orhan M, Çakmak HB, İrkeç M: Glokomlu olgularda % 4 pilokarpin hidroklorid jel kullanımı. *T. Oft. Gaz.* 1995;25:292-295.
20. Yıldırım N, Başmak H, Hatemi M: Glokom olgularında pilokarpin jel'in etkinliği ve hasta uyumu. *T. Klin. Oftalmoloji.* 1998;7:25-27.
21. Mandell AI, Bruce LA, Khalifa MA: Reduced cyclic myopia with pilocarpine gel. *Ann. Ophthalmol.* 1988;20:133-135.
22. Johnson DH, Epstein DL, Allen RC, Boys-Smith J, Campbell D, Rosenquist R, Van Buskirk EM: A one-year multicenter clinical trial of pilocarpine gel. *Am. J. Ophthalmol.* 1984;97:723-9.
23. Johnson DH, Kenyon KR, Epstein DL, Van Buskirk EM: Corneal changes during pilocarpine gel therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 1986;101:13-5.
24. Nagasubramanian S, Stewart RH, Hitchings RA: Long-term effects of glaucoma therapy with 4 % pilocarpine gel on corneal clarity and endothelial cell density. *Int. Ophthalmol.* 1994;18:5-8.