

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA SÜREKLİ NİTRAT KULLANMANIN DAMAR ÇAPINA ETKİLERİ

EFFECT OF CHRONIC NITRATE USAGE TO THE VESSEL DIAMETERS IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

Hülya ÖZCAN
Ekrem TALAY
Zühal GÜRCAN

SUMMARY

AIM: We searched that whether chronic nitrate therapy is associated with retinal vasodilatation in patients with glaucoma.

MATERIAL and METHOD: Retinal venous and arterial diameters are obtained from color fundus photographs of the optic nerve head to investigate any potential effects of chronic nitrate treatment on progression of glaucomatous damage. Twenty eyes of 20 patient who were receiving chronic nitrate therapy for systemic diseases unrelated to glaucoma were selected. Vascular measurements were compared with those of 22 eyes of 22 control patient with glaucoma who did not receive any nitrate therapy.

RESULTS: In comparison with control patients, nitrate treated patients showed mean vasodilatation of %11 in the retinal veins and %9 in the retinal arteries.

CONCLUSION: Our study suggest that chronic nitrate treatment in glaucomatous patients is associated with retinal vasodilatation. But glaucomatous damage degree was similar in two groups. Chronic nitrate treatment does not affect retinal perfusion in patients with glaucoma.

(Key Words: Color fundus photography, Cardiovascular disease, Glaucomatous damage)

ÖZET

AMAÇ: Glokomlu hastalarda düzenli nitrat tedavisinin retinal vazodilatasyonla ilişkili olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Glokomatöz hasarın gidişinde düzenli nitrat kullanmanın etkilerini araştırmak için optik sinir başının renkli fundus fotoğraflarından ven ve arter çapları ölçüldü. Glokomdan bağımsız sistemik hastalık nedeniyle düzenli nitrat tedavisi olan 20 hastanın 20 gözü seçildi. Damar ölçümleri nitrat tedavisi almayan glokomlu 22 hastanın 22 gözü karşılaştırıldı.

Göz Kliniği (Klin.Şefi: Op.Dr.Z Gürcan, Op.Dr.ETalay,
Op.Dr.H Özcan)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, 35120- İZMİR

Yazışma :Dr.H Özcan

BULGULAR: Kontrol hastaları ile kıyaslandığında, düzenli nitrat tedavisi gören hastalarda retinal venlerde ortalama %11, retinal arterlerde ortalama %9 damar gevşemesi gösterildi.

SONUÇ: Çalışmamızda düzenli nitrat tedavisi gören glokomlu hastaların retinal damarlarında gevşeme olduğunu saptadık. Fakat glokomatöz hasar her iki grupta benzerdi. Bu yüzden düzenli nitrat tedavisinin glokomlu hastalarda retinal beslenmeyi arttırmadığını düşünmekteyiz.

(Anahtar Sözcükler: Fundus fotoğrafı, kalp damar hastalığı, Glokomatöz hasar)

Tıp bilimi nitratlarda 100 yıl önce anjina pektoris tedavisinde kullanılmaya başlanması ile tanıştı. Vazodilatasyon yapabilme yetenekleri nedeniyle bu bileşikler günümüzde yaygın olarak iskemik kalp hastalığında kullanılmaktadır.

Nitrogliserin ve izosorbid dinitrat gibi organik nitratlar damar düz kasları üzerinde direk gevşetici etkiye sahiptir. Bu ilaçlar venöz göllenmeye yol açtıklarından ve myokardın ön yükünü azalttıklarından anjina pektoris ve konjestif kalp yetmezliğinde kullanılırlar (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalar kalp damar hastalığı nedeniyle nitrat tedavisi alan hastalarda glokomatöz hasarın ilerlemesinde gecikme olduğunu göstermektedir (3).

Nitratlar etkilerini yüksek dirençli damarları gevşeterek gösterirler (19). Benzer şekilde az da olsa arteriyel dolaşımı da etkilerler, bunun sonucunda sistemik kan basıncı düşer.

Nitratlar nitrik oksit (NO) oluşumunu artırır. NO en güçlü damar gevşeticidir (20,21). Nilsson bir çalışmada fasyal sinirin uyarılması sonucu oluşan NO yoluyla retinal ve koroidal damarlarda gevşeme olduğunu göstermiştir (22).

Bu çalışmada amacımız nitratların bu etkisini hangi mekanizma ile yaptığını araştırmaktı. Bunun için glokomlu hastalarda nitrat tedavisinin retinal damarlarda damar genişlemesi yapıp yapmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Tepecik SSK Eğitim Has-

tanesi Göz Kliniğinde yapıldı. Çalışmaya glokom polikliniğinde izlenen ve primer açık açılı glokomlu hastanın 20'si aynı zamanda bir kalp damar hastalığı nedeniyle düzenli olarak nitrat tedavisi almaktaydı. Diyabeti olan ve hipertansiyon nedeniyle damar gevşetici ilaç alan hastalar çalışmaya alınmadı. Göz içi basıncı bütün hastalarda ilaç tedavisi ile düzgün seyretmekteydi. Bütün hastalar beta bloker damla kullanılmaktaydı (tek ilaç olarak veya ikili, üçlü damla birarada) her hastanın sağ veya sol ayırımı yapılmadan sadece bir gözü çalışmaya alındı. Olguların hepsi lensliydi (fakik).

Deney ve kontrol grubundaki her hastanın Goldmann aplanasyon tonometresi ile göziçi basıncı ölçüldükten sonra %1 tropikamid ve %2.5 fenilefrin hidroklorid ile dilatasyon yapıldı. Zeis fundus kamerada ve 30 derecede renkli fundus fotoğrafları çekildi. Bu slayt filmler düz bir zemine projekte edilerek büyütüldü. Superior ve inferior arter ve ven çapları hemen disk kenarından milimetre olarak cetvelle ölçüldü. Yansız bir çalışma amaçlandığından ölçümler çalışma ile ilgisi olmayan bir hekim (Dr.Engin Özcan) tarafından yapıldı. Elde edilen değerler her iki grupta oranlama yöntemi ile değerlendirildi. +3 ve -3 e kadar olan kırma kusurları dikkate alınmadı. Daha yüksek kırma kusuru olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışmada amacımız düzenli nitrat kullanımının retinal damarlar üzerindeki gevşeme etkisini göstermekti.

Veriler Student t testi ile değerlendirildi.

Çalışma kapsamındaki 20 kronik nitrat

kullanan ve nitrat kullanmayan 22 PAAG'lu olguda çeşitli ölçümler incelendi.

Nitrat kullanan hastaların en küçüğü 58 en büyüğü 76 yaşında (ort:67.2), kontrol grubunun ise en küçüğü 44 en büyüğü 76 yaşındaydı (ort:61.1).

Nitratlı hastaların yaş ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Olgular cinsiyete göre incelendiğinde; nitrat kullananların 12'si (%60) kadın, 8'i (%40) erkek, kontrol grubunun ise 14'ü (%63.6) kadın, 8'i (%36.4) erkek idi. Her iki grupta kadın erkek dağılımı benzerdi.

Her iki grupta göz içi basınçları (GİB); hastalar tedavi gördüklerinden normal sınırlar içinde idi ve aralarında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).

Glokom süresi açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0.05$). Bütün hastalarda kırma kusuru +3 ve -3 arasındaydı ve iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

Olguların çukur/disk (Cup/Disk) oranları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

TABLO 1: Nitrat ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	NİTRAT	KONTROL	FARK
Olgu sayısı	20	22	>0.05
Yaş	67.15±6.28	61.09±8.39	<0.05
Cinsiyet K/E	12/8	14/8	>0.05
Glokom süresi (yıl)	6.77±4.62	9.18±5.68	>0.05
Göz içi basıncı (mmHg)	15.75±3.4	17.22±2.65	>0.05
Kırma kusuru (diyoptri)	-0.162±0.18	-0.102±0.13	>0.05
Çukur/disk (C/D)	0.49±0.168	0.545±0.177	>0.05

Görüldüğü gibi iki grup arasında yaş farkı dışındaki veriler eşit oranda dağılmaktadır (Tablo1).

SONUÇ VE BULGULAR

Her iki grupta temporal ven, inferior temporal ven, superior temporal arter, inferior temporal arter çapları disk kenarından ölçüldü. Nitrat kullanan Olgularda superior temporal ven ortalaması 12.25 birim iken kontrol grubunda 10.77 birim idi. Nitrat kullanan olgularda kullanmayanlara oranla %13 lük venöz dilatasyon saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Inferior temporal venin çapı nitrat kullananlarda 11.95 iken, kontrol grubunda 10.95 idi; bu da %9'luk dilatasyon demektir ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Süperior temporal arter çapları nitrat kullananlarda 9.6 birim iken kontrol grubunda 8.9 idi. Nitrat grubunda %7 lik damar genişlemesi vardı. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Inferior temporal arter çapı nitrat kullananlarda 9.65 iken kontrol grubunda 8.77 idi. Nitrat grubunda %10 luk venöz genişleme vardı, bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Deney ve kontrol grubu ortalama retinal ven ve arter çapı yönünden ele alındığında, Nitrat kullananlarda ortalama ven çapı 12.1 birim iken kontrol grubunda 10.86 idi. Nitrat kullananlarda %11.38 lik venöz genişleme vardı, bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Nitrat kullananlarda ortalama retinal arter çapı 9.62 birim iken, kontrol grubunda 8.84 idi. Nitrat grubunda %8.87'lik genişleme vardı. Bu da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

TABLO 2: Retinal damar çaplarını karşılaştırılması

	Ven Çapları		Arter Çapları	
	Superior temporal (birim)	Inferior temporal (birim)	Superior Temporal (birim)	Inferior Temporal (birim)
Nitrat s=20	12.25	11.95	9.6	8.95
Kontrol s=22	10.77	10.95	8.9	8.77

TABLO 3: Retinal damarların çapları (birim)

	retinal ven (birim)	retinal arter (birim)
Nitrat s=20	12.1 1.17	9.62 1.157
Kontrol s=22	10.86 0.84	8.84 1.23

TARTIŞMA

Jonas ve arkadaşları glokomatöz hasar arttıkça retinal damar çaplarının azaldığı, hastalık süresini uzamasıyla da kasılma olduğunu göstermişlerdir (23).

Çalışmamızda ise ortalama çukur/disk (Cup/Disk) oranları nitrat ve kontrol grubunda benzerdi. Bu da glokomatöz hasarın her iki grupta benzer olduğunu gösterir.

Nitrat bileşikleri hayvanlarda da göz için basıncının düşürür (24). Nitrat kullanan hastalarda basınçtaki bu azalma glokom hasarının azalmasını açıklayabilir (25). Çalışmamızda deney ve kontrol grupları arasında göziçi basınçları arasında anlamlı bir fark yoktu. Göziçi basıncının farklı olması kuşkusuz venöz çaplarda daha büyük fark yaratabilirdi.

Nitrat tedavisinde glokom hasarını geiktiren mekanizma araştırılmış ve bu amaçla retinal damarlardaki gevşeme incelenmiş ve düzenli nitrat kullanan hastalarda ortalama venöz çapta %15'lik gevşeme saptanmıştır (29). Çalışmamızda ise nitrat kullanan hastalarda buna benzer şekilde ortalama retinal ven çapında %11.38'lik artış gözlenmiştir ve anlamlı bulunmuştur. Bu retinal venlerde büyük bir değişiklik gösterir. Bir kıyaslama yapmak istersek; örneğin diyabetik retinopatide yaklaşık %10 venöz dilatasyon görülür (26).

5 dakika %100 oksijen solunduğunda ise venöz çapta yaklaşık %16 azalma olur (27). Venöz çaptaki bu %16'lık azalmaya retinal kan akımında %60 düşüş eşlik eder (27).

Bizim çalışmamızda vasküler çapın artışından yola çıkarak retinal kan akımında görülebilen değişikliği tam olarak tahmin etmek mümkün değildir. Nitratlar kan basıncını ve bunun sonucu retinal perfüzyon basıncını etkilerler. Nitratların büyük damar çapına etkileri damar direncinden sorumlu prekapiller arterioller üzerindeki farklı olabilir. Bu nedenle çalışmamızda kronik nitrat kullanımının retinal kan akımı üzerine etkilerini araştırmak mümkün değildir.

Frayser ve Hickam (28) tek doz nitroglicerinin retinal damar çapları üzerindeki etkilerini araştırmışlar; arterlerde %6, venlerde %5'lik anlamlı artış bulmuşlar. Retinal kan akımını ölçmemelerine rağmen venöz oksijen doygunluğunda düşme gözlemişler, bu da retinal kan akımında azalmayı desteklemektedir. Bununla birlikte kronik nitrat tedavisinin uzun dönemde etkileri olasılıkla daha farklı olacaktır.

Nitratlar kalpteki iskemi ve anjinayı vazodilatasyon yaparak ve kalp kasının beslenmesini arttırarak ortadan kaldırırlar. Benzer etkileri retina ve optik sinir başı gibi oküler dokularda da görülebilir.

Çalışmamızda düzenli nitrat kullanımının retinal damarlarda gevşeme sağladığını saptadık. Fakat glokomatöz hasar her iki grupta benzerdi. Bu yüzden düzenli nitrat tedavisinin glokomlu hastalarda retinal beslenmeyi arttırmadığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Jonathan A, Nitroglycerin and long-acting nitrates. *N Engl J Med.* 1980 ; 29 : 1234
2. Wizemann AJS, Wizemann V, Organic nitrate therapy in glaucoma, *American J Ophthalmol.* 1980 ; 90(1) : 106-9.
3. Grunwald JE, Dupont J, Dreyer EB, Effect of Chronic Nitrate Treatment on retinal Vessel Caliber In Open - angle Glaucoma, *Am J Ophthalmol.* 1997 ; 123 : 753.
4. Jonathan A, *Cardiovascular Pharmacotherapy* 1. 1989 ; 1-9
5. Kayaalp O, *Tıbbi Farmakoloji*, Ankara: Feryal Matbacılık. 1990 ; 1169-80.
6. Langston DP, *Manual of Ocular Diagnosis and Therapy*, 1990 ; 199.
7. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA, *Atlas of Clinical Ophthalmology*, London : Mosby LTD. 1994 ; 4-16.
8. Kanski JJ, *Clinical Ophthalmology*, London : Butler and Tanner Ltd. 1994 ; 249-50.
9. Shields MB, *Textbook of Glaucoma*, Baltimore : Williams and Wilkins. 1989 : 5-36.
10. Fcoph LS, Co-factorial glaucoma and risk factors, *Glaucoma.* 1990 ; 12 : 9-15.
11. Shields MB, *Textbook of Glaucoma*, Baltimore Williams and Wilkins. 1992 ; 172-97.
12. Yanoff M, *Textbook of Ophthalmology*, London : Mosby Ltd; 1994 ; 829-33.
13. Steward WC, Shields MB, Ollie AR, Peripheral visual field testing by automated kinetic perimetry in glaucoma, *Arch Ophthalmol.* 1988 ; 106 : 2002-6.
14. Sommer A, Kues HA, Crosspolarization photography of the nerve fiber layer, *Arch Ophthalmol.* 1984 ; 102 : 864-9.
15. Cutjen DE, Shimizu T, Quantitive analysis of plaque material in the inner and outer wall of schlemm's channel in normal glaucomatous eyes, *Exp. Eye Res.* 1986 ; 42 : 443-5.
16. Hort WM, *Physiology of Eye*, London: Mosby Ltd. 1992 ; 228-68
17. Alverado J, Murphy C, Trabecular meshwork cellularity in primary open angle glaucoma and non glaucomatous normals, *Ophthalmology*, 1984 ; 91 : 564-79.
18. Armaly MF, Wang Y, Demonstration of acid mucopolysaccharides in the trabecular meshwork of the rhesus monkey, *Invest Ophthalmol* 1975 ; 14 : 507
19. Abrams J, Nitrates, *Med Clin North Am* 1988 ; 72 : 1-35
20. Zhang J, Snyder SH, Nitric oxide in the nervous system, *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995 ; 35 : 213-33
21. Elkayam U, nitrates in the treatment of congestive heart failure, *Am J Cardiol.* 1996 ; 77 : 41-51.
22. Nilsson SFE, Nitric oxide as a mediator of parasympathetic vasodilation in ocular and extraocular tissues in the rabbit, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996 ; 37 : 2110-9
23. Jonas Jb, Nguyen XN, GOH, Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989 ; 30 : 1599-603.
24. Nathanson Ja, nitrovazodilators as a new class of ocular hypotensive agents, *J Pharmacol Exp Ther.* 1991 ; 260 : 956 : 65.
25. Zurakowski D, Chaturvedi N, Nichds DP, et al. Nitrates slow progression of glaucomatous optic neuropathy. ARVO abstracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 ; 36 (4) : 219.
26. Skovborg F, Nilsen AV, Lauritzen E, et al. diameter of the retinal vessels in diabetic and normal subjects, *Diabetes.* 1969 ; 18 : 292-8.
27. Grunwald JE, Riva CE, Brucker AJ, et al., Altered retinal vascular response to %100 oxygen breathing in diabetes mellitus, *Ophthalmology.* 1984 ; 91 : 1447-52.
28. Frayser R, Hickam JB, Effect of vazodilator drugs on the retinal blood flow in man, *Arch Ophthalmol.* 1965 ; 37 : 640-2 .