

Endotelial Damar Hastalıkları ve Glokom

Vascular Endothelial Dysfunction and Glaucoma

Hikmet ÖZÇETİN¹

Güncel Konu

Quest Editorials

ÖZ

Primer açık açılı glokomların (PAAG) çok etkenli etyolojisi içinde en önemli risk faktörü göz içi basıncıdır. Sonra en başta gelen risk faktörünün ise, damar hastalıkları olduğu dikkati çekmektedir. Her iki faktörün sonucu ise görme sinir lifleri ve optik sinir başındaki iskemidir. Damar endotelial hastalıklarına bağlı iskemi, damar endoteli mikro dolaşımı kontrol eden, güçlü damar genişletici nitrik oksid (NO) ve damar daraltıcı (vazokonstriktör) olan endotelin-1 (ET-1) gibi vazoaktif faktörlerin salınmasından ortaya çıkan damar gerginliği ve esnekliğinin bozulması sonucudur. Yapılan çalışmalarda normale göre PAAG ve psödoekfoliasyon glokomu (PEG) olguların göz sıvılarında NO ve VEGF düzeyinin düşük ve ET-1 in yüksek bulunması, göze gelen kan akımında azalmanın ve glokom oluşumunda damarsal düşüncüyü destekler görülmektedir. Bu gelişmelerin sonucunda gelecek glokom tedavisinde gözün kan dolaşımının düzenlenmesi temelinde NO/ET-1 dengesini sağlayan ajanlar gündeme gelerek yeni bir tedavi parametresi yaratacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: PAAG, damarsal endotelial hastalıklar, nitrik oksid, endotelin-1.

ABSTRACT

The etiology of primary open angle glaucoma (POAG) is influenced by multipl risk factors. Among them intraocular pressure is the leading one and it is followed by vascular diseases. These factors may lead to ischemia of retinal nevre fibers and optic nevre head . In vascular endothelial disorders , vasoactive factors contribute to ischemic process by altering vascular tonus and flexibility. Nitric oxide (NO) and endothelin- 1 (ET-1) are the most prominent vasoactive factors. Recent clinical studies about POAG and pseudoexfoliation have clearly set up that ; aqueous levels of NO and vasoendothelial factor (VEGF) tend to decrease while ET-1 levels increase. These findings suggest that blood flow reduction contributes to the pathogenesis of glaucoma . As a results of these developments it is thought that; management of glaucoma, in the future, will depend on the idea of regulating ocular blood flow and maintaining the NO/ET-1 balance as a new treatment parameters.

Key Words: POAG, vascular endothelial dysfunction , nitric oxide, endothelin-1

Glo-Kat 2009;4:137-142

Geliş Tarihi : 27/08/2009

Kabul Tarihi : 04/09/2009

Received : August 27, 2009

Accepted : September 04, 2009

1- Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi, Göz Hastalıkları A.D., Bursa, Prof Dr.

1- M.D. Professor, Uludag University, School of Medicine, Department of Ophthalmology, Bursa/TURKEY
Prof. Dr.

OZÇETİN H., hozcetin@uludag.edu.tr
Correspondance: M.D. Professor, Hikmet ÖZÇETİN
Uludag University, School of Medicine, Department of Ophthalmology, Bursa/TURKEY

GİRİŞ

Glukom, körlüğün dünyada önde gelen nedenlerinden biridir. Glukomun en sık görülen primer açık açılı glukom (PAAG) tipi, yavaş ilerleyen optik sinir başı ve retina sinir lifi harabiyetiyle seyreden kronik iskemik bir optik nöropatidir.¹ Werner² ile 1996'da başlayan ve çoğu çalışmacılar tarafından kabul gören düşünceye göre, göz içi basıncı (GİB) 21 mmHg den yüksek olanlara yüksek basınçlı açık açılı glukom tanısı konurken, 21 mmHg aşmayan ve çoğu zaman normal sınırlarda olan GİB'na sahip olgulara ise normal basınçlı açık açılı glukom tanısı konmaktadır.²⁻⁵ Kanımızca GİB kişiye özgün olması nedeniyle yine kişiye bağlı olarak ortaya çıkan hoşgörüsüz GİB düzeyi bağlamında kişiye özgün glukom gelişmekte dolayısıyla bu tip ayırım da doğru olmamaktadır.¹

Glukom etyolojisi bilinmeyen çok etkenli faktörlere bağlı bir optik nöropati olmasına karşın, son dönemlerde çok merkezli ve çok iyi kaydedilmiş çalışmalar risk faktörlerinden biri olan GİB değişikliklerin hastalığın ilerlemesinde başlıca neden olarak gösterilmektedir. Buna karşın, düşük GİB olan olgularda (normal tansiyonlu olarak adlandırılan grup) görme sinir başındaki harabiyette artma ve görme alanında ilerleyici skotomların varlığı gibi bulguların olaya eşlik etmesi, başka nedenleri de gündeme getirmiştir.

Priestly Smith tarafından 19. yüzyıldan bu yana, bu harabiyetin sadece GİB yükselmesi gibi bir mekanik nedene bağlı olmayıp, damarsal değişiklikler sonucu beslenme yetmezliğine bağlı da olabileceği ileri sürülmüştür. Bu bağlamda, glukomun basit tipinde neden olarak iki olası mekanizma doğrulanmıştır:

1. Aksonlara kribriform platede bası yapan mekanik rahatsızlık ve
2. Optik sinir iskemisine neden olan damarsal rahatsızlıklardır.²⁻⁵

Glukomda vaskular (damarsal) nedenlerin , glukomdaki görme hücre harabiyetinin optik sinir başındaki kronik kan dolanımı bozulmasında, GİB'na bağlı olsun veya olmasın, ortaya çıkan yetersiz kanlanmanın neden olduğu kabul edilmektedir.

Basit glukomda azalmış optik sinir başı kanlanması; Hayreh (1969), Kozlov (1973), Cristini (1975), H.Özçetin (1977), Flammer (1994), Hayreh (1997), Yamazaki ve Drance (1997), Grunwald ve ark. (1998), Michelson ve ark. (1998) , Findl ve ark. (2000) gibi birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir.¹ Son dönemlerde; bu hastalığın patogenezinde Flammer (2002)⁶, Satılmış ve ark (2003)⁷ ları gibi bazı çalışmacılar tarafından yapılan hayvan ve insan çalışmaları iskemi ve damarsal rahatsızlıkları içeren damar hastalıklarının rol oynadığını göstermektedir. Son birkaç yıldır göz kan dolanımı ve birlikte damarsal hücre mediatörleri gibi GİB'ndan başka faktörlerin glukomda rol oynadığına dair yayınlar, kaynaklarda görülmeye başlamıştır. Bu risk faktörlerine; GİB'nın günlük değişimi, yaş, arteriyel hipertansiyon, düşük sistolik perfüzyon basıncı, düşük diastolik perfüzyon basıncı, hiper-

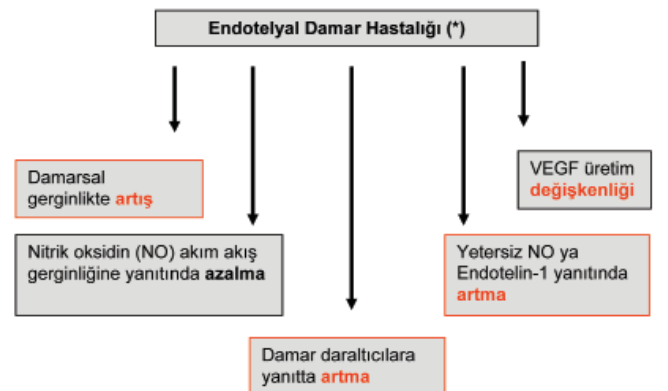
tansif ve kardiovaskular hastalarda, migren, sigara içme alışkanlığı ile vasospastik hastalardaki kan basıncında düşme dahildir.⁸ Bunun yanı sıra, gece yüksek seyreden GİB'na ek olarak düşük seyreden kol basıncına eklenen apne gibi faktörler sinsice ganglion hücre ölümünü artırmaktadır (Glukom gözün hırsızdır, geceleri işbaşı yapar -H. Özçetin).¹ Bazı çalışmalarda düşük perfüzyon basıncı olan ve GİB yüksek olmayan hastalarda geniş c/d oranı ve azalmış sırt değerleri bulmuştur.⁹ Buna benzer çalışmalar sonucunda, glukom oluşmasında damarsal endotelial rahatsızlıkların ve sonucunda kan akımıyla birlikte etkin olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda basit glukomlu olguların göz retina, koroid ve retrobulber kan dolanımında yetmezlikler gösterilmiştir. Bu gözün kanlanmasındaki değişikliklerin damarsal endotelial rahatsızlıklarla ilintili olduğunu göstermektedir.⁸ Damarsal endotelial hastalıklar ve arteriosklerozis (yaşlanma, enflamasyon, azalmış göz kan dolanımı) optik sinir başı bağ dokusu ve aksonlarını harap eder.¹⁰

DAMAR ENDOTELİNİN ROLÜ

Damar endoteli, plazma ve damar arasındaki alışverişte sed işlevi görerek damarsal hemostazis düzenini otokrin, parakrin ve endokrin özellikleri ile sağlayan karmaşık bir yapıdır.⁵ Endotel , damarı etkileyen maddelerin üretiminde önemli bir kaynaktır. Normal damar endoteli mikro dolanımı, güçlü damar genişletici (vazodilatatör) olan nitrik oksid (NO), prostasiklin ile hidrojen peroksid ve damar daraltıcı (vazokonstriktör) olan endotelin -1, anjiotensin ve tromboksan'ın da dahil olduğu vazoaaktif faktörlerin salınması ve vaskular endotelial growth faktör (VEGF) ve solubl VEGF reseptör FLT-1 gibi trofik proteinler aracılığıyla damar gerginliği ve esnekliğini düzenleyerek sağlar.^{5,11} (Şekil 1) . Bunlar:

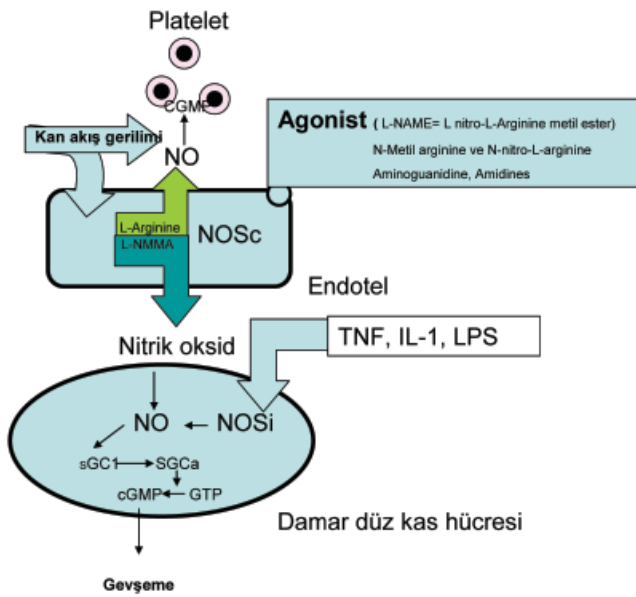
Nitrik Oksid (NO)

Nitrik oksidin (NO), molekül içi ve dışı ulak olup damar genişletici (Şekil 2), kasılabilme , sinir hücre (nöron) iletimi, nörotoksik ve iltahaplanmasında rol oynar. Kronik olgularda NO azalırken ET-1 ve superoksit'de aşırı artma olur.¹²



Şekil 1: Endotelial damar hastalığında nedenler*.

*Wirostko BM, Ehrlich R, Harris A, The Vascular Theory in Glaucoma, Glaucoma Today, 2009; 25-27'ten.



Şekil 2: Kan damar duvarında L-Arginine-Nitric oksid yolu*
L-NMMA= NG- monometil -L-Arginine (Clinalfi-NOS inhibitörü),
cGMP= cyclic 3.5 guanosine monofosfat, sGC= solubl guanylate
cyclate, LPS=Liposakkarid, IL-1= interlokin, TNF= Tumor necrosis factor.

*Ratenelli EM, Trolliet MR, Loscalzo J, Nitric oxide and its role in hemostasis, in: Rubany GM, Pathophysiology and clinical application of nitric oxide, Harword Academia, Amsterdam, 2005,228-295'ten uyarlanmıştır.

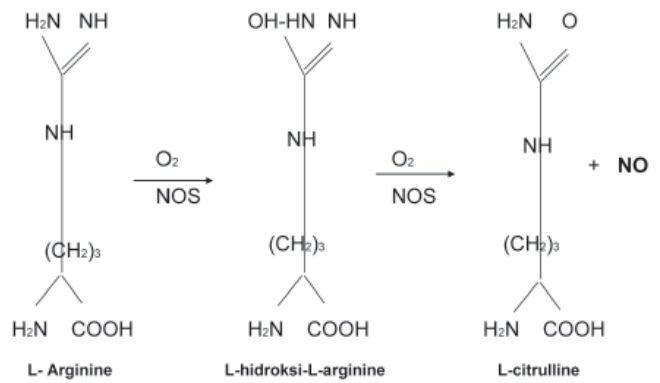
Nitrik oksid sentetaz (NOS), L-arginine'nin terminal guanedinini okside ederek nitrik oksid ve L - citrulline üretilir (Şekil 3). Nitrik oksid serbest bir radikal olup faydalı bir metabolit olduğuna inanılmaktadır. Lipid peroksidlerle reaksiyona girer ve bir antioksidan gibi hareket eder. Serbest bir gaz olduğu için biyolojik membranları kolayca geçer.¹³⁻¹⁵

Nitrik oksid sentetaz (Şekil 4); NOS-1 nöral, NOS-2 uyarıcı ve NOS-3 endotelial (vazodilatasyonda rol oynar) olmak üzere üç çeşittir . Bunlardan NOS-2 GIB'nın arttığı ve üveitli olgularda gözün retina,iris, silyer cisim,optik sinir başında bulunduğu saptanmıştır. Glokoma yanısıra NO'in, Alzheimer, multipl skleroz, serebro kardiyovasküler hastalıklar gibi nörodejeneratif ve ürogenital sorunlarda rol oynadığı gözlemlenmiştir.¹²⁻¹⁵

Endotelin-1 (ET-1)

Endotelin-1, diğer ayrıştırılan üç isopeptid (diğerleri endotelin-2 -3) arasında en önemli güçlü damar daraltıcı, 21-aminoasit bir peptiddir . Endotelin reseptörleri Tip A (ETA) ve Tip B (ETB), ET-1 biyolojik etkisinden sorumludur. ET-1 güçlü damar daraltıcı etkisi damar düz kaslarına yerleşik baskın ETA reseptörlerince yönlendirilir. Keza endotelin-1, endoteldeki ETB reseptörlerini etkinleştirerek NO etkin damar genişlemesini uyarır. Bu her iki alt tip ET-1 in alışverişi, damarın temel gerginliğini muhafaza etmesine katkıda bulunur.⁵

NO ile diğer vazoaaktif faktörlerle birlikte ET-1 damarsal gerginlik ve reaksiyon yeteneği ile yerel kan akımı düzenlemesinde baş rolde oynamaktadır. Genellikle iskemi ve damarsal endotelial hastalıklarda ET-1 ve NO



Şekil 3: L-Arginine- Nitrik oksid yolu*.

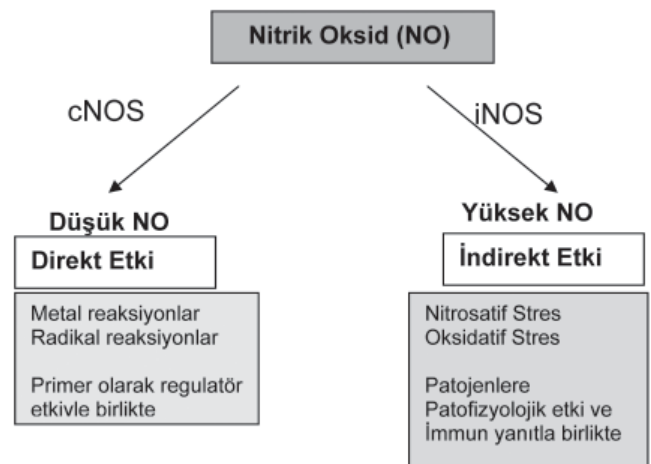
*Ratenelli EM, Trolliet MR, Loscalzo J, Nitric oxide and its role in hemostasis, in: Rubany GM, Pathophysiology and clinical application of nitric oxide, Harword Academia, Amsterdam, 2005,228-295'ten uyarlanmıştır.

kilit düzenleyici olarak yarattığı damar daraltıcı ve genişleticiler arasındaki dengesizlik sonucu görülür . Dolayısıyla bu dengenin korunması için sağlam endotel gereklidir.^{5-9,12-14}

DAMAR ENDOTEL HASTALIKLARI VE GÖZ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, damar duvarı ve kan arasındaki tek sıra hücreden oluşmuş damar endotelinin anjiogenezis, enflamasyona yanıt, pıhtılaşma ve damar gerginliğinin kontrolünde kilit rol oynadığı anlaşılmıştır. Bu olay, ET-1, anjiotensin II ve tromboksan gibi damar daraltıcı ve NO, prostasiklin ve hidrojen peroksidad gibi gevşetici etkenlerin salınmasıyla ilintilidir. Dolayısıyla damar endoteli yeteri kadar damar daraltıcı ve gevşetici salınmasını dengeleyerek damarsal gerginlik homeostazisinin korunmasında rol oynar.^{5,8,11}

Olay, endotel hücrelerinin salgıladığı hücrel mediatör dengesindeki patolojik değişikliklerin yol açtığı oksidatif strese artışla başlar. Endotelial hastalık terimi ise, sistemik hipertansiyon, aterosklerozis, kalp ve böbrek



Şekil 4: Nitrik oksid'in kimyasal biyolojisi*. iNOS= inducibl nitrick oksid

*Ignaro L, Nitric Oxide; Biology and Pathobiology,Academic Press, NewYork,2000.42'den alınmıştır.

Tablo: Glokomlu olgularda nitrik oksid düzeyi*.

	Humor aköz (nmol/ml)	Gözyaşı (nmol/ml)
Erken glokom	9.9 +/- 1.8	16.1 +/- 3.5
İleri glokom	0.12 +/- 0.05	0.23 +/- 0.09
Katarakt	5.3 +/- 1.2	9.3 +/- 2.3

*Kuryshva NI, Zcaregorodzceva MA, Topolnic EV, Hodak NA, Nitric oxide in glaucoma progress, World Glaucoma Cong, Abstract book July 8-11, 2009,p.56.

yetmezliği, diabet, sigara içimini içeren bir grup değişik hastalıkları kapsamaktadır.^{5,14}

Kronik şekillerinde NO'in biosentezi veya değerlerinde azalma, superoksidge ve endotelin üretiminde artışla karakterizedir (Şekil 1). NO'in biyolojik değerindeki bir azalma NOS yetmezliği sonucu yani NOS içeren hücrelerin apoptozis sonucu kaybı, dimetil arginine veya superoksidge yoluyla NO'in hızla metabolize olması gibi endojen NOS düzeyinde artış sonucu olabilir.⁵ Aşağıdaki nedenlere bağlı olarak NO azalabilir:

- ET-1 tarafından damarın gecikmiş daralması,
- superoksidge düzeyinin yükselmesinin neden olduğu oksidatif stres,
- artmış damar daralmasının uyardığı hem kan akım gerginliğini hemde oksidatif stres sonucu proenflamatuvar mediatörlerin etkinleşmesi,
- platelet agregasyonu ve trombozis.

Gözde ise damar endoteli damarsal gerginlikte kilit rol oynar. Gerek in vivo gerekse in vitro yapılan çalışmalarda retina, optik sinir başı ve koroidde kan akımını kontrol eden vazoaaktif maddelere ait bulgular gösterilmiştir. NO koroid, optik disk ve retinadaki temel damar genişletici işleviyle damar gerginliğini sağlayarak esas kan akımını kontrol eder. L-Arginin/NO yolundaki anormallikler glokom, diabetik retinopati ve premature retinopatisinde gözlenmiştir.^{6,7} Kan akımını kontrolde NO'in rolü L-NMMA gibi inhibitörlerin uygulanmasıyla da gösterilmiştir.¹⁶

ET-1 ise retina, koroid ve optik sinir başındaki kan akımını azaltır. Özellikle vasospastik hastalıklarda, Raynaud ve migrende artışa neden olan faktör olarak gösterilmiştir.⁵

Damar endotel hastalığı glokomda, göz damar endotel hücrelerini tutar ve hem trabeküler ağ doku kanallarında ve hem de gözden humor aközün geçiş yolu olan Schlemm kanalında uzanan endotel hücrelerini etkiler. Dolayısıyla, glokomda, bu kanallar aracılığıyla dışa akımın azalması sonucu GİB'nin yükselmesi damarsal endotelial hastalıkla bağlantılı olabilir.¹²

Glokomda oksidatif markerların (nitrotirozin, proteindeki karbonils) arttığı göstermektedir. Deneysel modellerde de retina, optik sinir başı, silyer cisim de NOS'ın uyarıcı varlığı sonucu NO'in glokomdaki rolü üzerinde odaklanmaya başlamıştır.¹⁴

Kan akımında azalma olduğu bilinen PAAG'lu gözlerde NO ve ET-1 arasındaki dengesizlik olduğu bildirilmiştir.^{5-9,11} PAAG olguların humor aközünde NO'in azaldığı Doğanay ve ark. tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada ilk defa vurgulanmıştır.¹⁶ Bu çalışmayı takiben, Galassi ve ark. PAAG'lu olguların plazma ve humor aközlerinde normal gözlere göre NO markerlarından cGMP ve NO₂ düzeylerinde anlamlı bir düşüş bulmuşlardır.¹⁷ Düşük plazma cGMP'si düşük humor aköz cGMP si ile ilintili olduğu görülmektedir NO donörlerinin humor aközünde NO₂'yi yükselterek GİB'nı düşürmesi PAAG'lularda GİB düzenleyici patogenezi NO'in etkilebileceğini düşündürmektedir. Yüksek GİB humor aközdeki NO konsantrasyonunun etkilemesine karşın periferik kanda bu böyle değildir. Diğer taraftan, 1995'te Nathanson ve McKee PAAG'lu olguların trabeküler ağ dokusunda eNOS azalmasının göstergesi olan NADPH-diaforaz da azalma saptamalarına karşın⁵, 1997'de Neufeld ve ark.¹⁸ glokomlu olguların optik sinir başlarında üç NOS isoform düzeyinde artış bildirmişlerdir. Polak ve ark. kan basıncı normal olan PAAG'lu olgularda sistemik NOS inhibisyonuna bağlı anormal kan akım yanıtları almışlardır.¹⁶

NOS ürünü olan NO'in trabeküler dokuda varlığı ve değişik ilaçların etkin rolü aracılığıyla GİB'nin ve dışa akımın düzenlenmesinde NO'in trabekülümü kontrakte ederek düzenlediği ileri sürülmektedir. Bu bağlamda Hollanda Glokom Araştırma Grubundan A. Schneemann ve ark. ölü insan gözünde perfüzyonla GİB yükseltile deneklerde NO düzeyini çalışılmışlar.¹⁹ GİB'nin 10'dan 25 mmHg ye yükseltilmesi sonucu ön kamarada 3.6 +/- 0.9 pmol/min olan NO'in, 5.9 +/- 1.6 pmol/min (ortalama %66) arttığı bulmuşlar ve NO üretimi GİB'nin artmasıyla arttığı sonucuna varmışlardır. Daha önceki çalışmalarda artan NO düzeyinin dışa akımı rahatlatıldığını göstermektedir. Tüm bunlar bir arada düşünüldüğünde bu gelişme GİB'nı düzenlediği düşünülen trabeküler ağ dokudaki geri tepkime mekanizmasının varlığını gösteren bilgiler olmaktadır. Bu sistemle artan GİB sonucu, NO üretimini artıracığı veya aksine dışa akımı artırarak GİB in normalleşmesini sağlayacağı düşünülebilir. Stefan ve ark., 9 PAAG'lu olgunun trabekülektomi sırasında alınan trabeküler doku parçasında NOS u immünokimyasal yollarla değerlendirdiklerinde elde edilen bulguların NOS'ı trabeküler dokuda aktive olduğunu göstermiştir.¹² Böylece NOS'ın trabeküler dokuda dağılımının glokomun gelecek tedavisinde nitrik oksidin önemli bir rol oynayacağı varsayımına neden olmuştur. NO'deki bu artışın, okuler damarlarda genişlemeye yol açarak dokuya gelen kanın artışına, diğer anlamda iskemini önlenmesinde rolü olacağı düşünülmüştür. Diğer taraftan NO'in trabeküler ağ doku kontraktibilitesini artırması sonucu GİB'nı düşüren ve diğer taraftan nöron koruyucu olarak kontra-apoptotik etki sağlayacağını düşündürmektedir. Son World Glaucoma Congress / Boston 2009'da Kuryshva ve ark., glokomlu göz ganglion hücre harabiyetinde NO önemli bir rol oynadığının doğrulandığını belirte-

rek yaptıkları bir çalışmada; erken glokomlu 10, ileri glokomlu 25 ve kataraktlı 16 olgunun humor aköz ve göz yaşı sıvısında NO ölçülmüşler ve aşağıdaki tablo'da sonuçları elde etmişlerdir.²⁰

Azalmış NO vazodilatasyonda azalma ve vazokonstriksiyonda artmayla sonuçlanarak glokomda da bildirildiği gibi kan akımında azalmaya neden olur.⁵⁻¹⁰ Bu, kullanılabilir NO'nun azalması, keza, reaktif oksijende ve proenflamatuvar mediatörlerin aktivasyonu bağlamında oksidatif strese yükselmeye sonuçlanabilir. Glokomdaki oksidatif stres^{12,21}, endotelin-1'de artış yaratır. Yapılan değişik çalışmaların gösterdiği gibi ET-1 glokomlu olgularda ve GİB normal olsa bile özellikle ilerleyici olgularda arttığı gözlenmiştir.^{5,21,22} Birkaç çalışmada, glokomatöz sinir lifi harabiyetinin ET-1 aracılığıyla ortaya çıkan vazospazmın sistemik damar endotelial hastalıkları ve mikrovasküler hastalıklardan geliştiğini göstermiştir.⁵ Diğer taraftan, normal tansiyonlu glokomlu olgularda plazmada ET-1 yüksek bulunmuşken basit glokomlular da humor aközde yüksek bulunmuştur. Düşük NO düzeyi ve artmış ET-1 düzeyi nedeniyle gerçekten damar daralması varsa oksijen yetmezliği (hipoksi) var demektir.²²

Hipoksik ortamda, endotel hücrelerinden salınan VEGF üst düzeydedir. VEGF sadece pro-angiojenik faktör olarak değil aynı zamanda güçlü bir trofik faktör yani damar endotel ve bazal membranlarını teşvik ederek hasta ve sağlıklı konumdaki normal hücre işlev restorasyonunu sağlar. Çalışmacılar, glokomlu olgularda VEGF in humor aköz düzeyinde artış bulmuşlardır. Glokomda görülen ve altta yatan endotelial harabiyet, iskemik olarak güdülen büyüme faktörünün, enflamatuvar sitokinlerin aşırı artmasına ve NO düzeyini değiştirerek damarsal enflamasyona yol açar. Bu olay sistemik yaşa bağlı arteriosklerotik damar hastalıklarına benzer.²³

Diğer taraftan, Borozan ve ark., 37 psödoeksfolyasyon sendromlu (PES), 15 psödoeksfolyasyon glokomlu (PEG) ve 32 kontrol olguda (kataraktlı) VEGF ve NO değerlendirmişlerdir. VEGF, aköz humor ve plazmada kontrollere göre daha yüksek bulunmuşlardır ($p < 0.001$).²⁰ Aköz humorda NO yüksekken ($p < 0.05$, $p = 0.001$), plazmada her üç grupta da NO arasında fark bulunmadığını ve PES ve PEG olguları arasında hem aköz hemde plazmada VEGF ve NO arasında fark bulunmadığını saptamışlardır. Bu bulgulara dayanarak hastalığın iskemik kökenli olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Altıntaş ve ark., 19 PAAG, 18 PES, 22 PEG, ve 20 normal olguda plazmada total homosistein (tHcy) ve nitrik oksid markerları araştırdıklarında, plazma homosistein düzeyi PAAG ve normallere göre PES ve PEG de anlamlı olarak yüksek bulunmuşlar, NO markerleri PES ve PEG de PAAG ve normallere göre hafif yüksek saptamışlardır.²⁵ Bu bulguların sonucunda glokomlu olsun veya olmasın PE'lu olguların plazmasında homosistein düzeylerinin yüksek bulunmasını bu olgularda damarsal hastalık riskinin arttığını göstermektedir. NO tüm gruplar için anlamlı bulunmamışsa da glokomlu olguların plazmasında da hafif yüksek saptanmıştır.

SONUÇ

Glokomun çok etkenli etyolojisi içinde en önemli risk faktörü hiç şüphesiz ki, GİB'dir. Bundan sonra en başta gelen risk faktörünün ise damar hastalıkları olduğu dikkati çekmektedir. Temelde rol oynayan faktörse iskemidir. Dolayısıyla glokom tedavisinde temel hedef, GİB'nin hedef GİB düzeyine düşürülmesinin yanı sıra, gözün kan akımını da düzenlemek olmalıdır. Bu bağlamda endotel yoluyla etkili olan damar duvarı düzenleyici ilaçlar gündeme gelmektedir. Bu düşünceler sistemik nedenlerle nitrat tedavisi alan glokomlu hastalarda almayan hastalara göre, glokomatöz optik atrofinin ve görme alanı kaybının daha az ilerlediği düşüncesine uymaktadır.¹⁷ NO çalışmalarlarıyla 1998 de Nobel ödülü alan L. Ignaro tarafından nitrik oksid eksikliğini giderebilmek için 2003 yılında üretime sokulan ve içeriğinde L-arginine gibi (Nitework vs.) maddeler bulunan ve özellikle damar hastalıklarında kullanılması önerilen gıda takviyeleri tavsiye edilmektedir.²⁶ Böyle preparatların içeriğindeki L-Arginine'den NOS aracılığıyla L-arginine NO yolu kullanılarak üretilen NO dengelenerek damar endotel işlevleri normale çevrilmeye çalışılmakta ve bir nevi nöron koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir.²⁷ Vasküler işlevlerin düzeltilmesinde antioksidanların değeri kardiyovasküler hastalıklarda fazlasıyla kabul edilmiştir. Son dönemlerde yapılan NO/ET-1 ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar glokomdaki ilişkinin anlaşılmasını sağlayacaktır.

Cionni ve ark. aşırı meyve ve sebze diyet kullanımını (yani antioksidanlar içeren akdeniz diyeti, spor yapma ve yürümenin NO üretimini artırarak damar duvar elastikiyeti ve tonusunu artırarak glokom riskini azaltılmasında faydalı olacağını bildirmiştir.²⁸ Bu bağlamda son dönemlerde farmakolojik yolla NO/ET-1 arasındaki dengeyi düzenleyici ilaçlar tartışılmaktadır. Örneğin endotelial işlevi düzeltmeye yönelik ve PAAG riskini önleyici oral statinler potansiyel tedavi ajanı olarak dikkati çekmektedir.

Tüm yukarıdaki bilgilere karşın, henüz NO ve ET-1 konusunda daha fazla bilgilene gerekmektedir. Gelecekte glokomda göz kan akımını düzenlenmesi ve dolayısıyla nöron koruyucu tedavinin temelinde NO/ET-1 dengesini sağlayan ajanlar gündeme gelerek yeni bir tedavi parametresi yaratacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Özçetin H.: Göz Tansiyonu ve Glokomlar, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2009.
2. Werner E.: Progressive normal tension glaucoma. I. Analysis, J Glaucoma. 1996;5:442-426.
3. Allingham RR, Damji K, Freedman S, et al.: Shield's Textbook of Glaucoma, Fifth Ed., Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia. 2005:157.
4. Basic and Clinical Science Course Section 10: Glaucoma. 2005-2006.83-117.
5. Resch H, Garhofer G, Fuchsijager-Maryl G. et al.: Endothelial dysfunction in glaucoma Acta Ophthalmol. 2009;87:4-12.
6. Flammer J, Orgül S, Costa VP, et al.: The impact of ocular blood flow in glaucoma, Prog Retin Eye Res. 2002;21:359-393.

7. Satılmış M, Orgül S, Doubler B, et al.: Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure, *Am J Ophthalmol.* 2003;135:664-669.
8. Wirosko BM, Ehrlich R, Harris A.: The Vascular Theory in Glaucoma, *Glaucoma Today.* 2009;25-27.
9. Topouzis F, Coleman AL, Harris A et al.: Association of blood pressure status with optic disc structure in non-glaucoma subject: The Thessaloki Eye Studies, *Am J Ophthalmol.* 2006;142:60-67.
10. Burgoyne CF, Downs JC.: Premise and prediction- how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head, *J Glaucoma.* 2008; 17:3:18-328.
11. Su WW, Cheng ST, Ho WJ, et al.: Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction, *Ophthalmology.* 2008;115:1173-1178.
12. Stefan C, Dumitrica DM, Ardeleanu C.: The future: nitric oxide in glaucoma, *Oftalmologia.* 2007;51:89-94.
13. Moncada S, Higgs A.: L arginine-nitric oxide pathway, *N Eng J Med.* 2002;329:993.
14. Aslan M, Cort A, Yücel İ.: Oxidative and nitrate stress markers in glaucoma, *Free Radical Biol Med.* 2008;15:45:367-376.
15. Ratenelli EM, Trolliet MR, Loscalzo J.: Nitric oxide and its role in hemostasis, in: Rubany GM, Pathophysiology and clinical application of nitric oxide, Harword Academia, Amsterdam. 2005;228-295.
16. Polak K, Luksch A, Berisha F, et al.: Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma, *Arch Ophthalmol.* 2007;125:494-498.
17. Galassi F, Renien G, Sodi A, et al.: Nitric oxide proides and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma, *Br J Ophthalmol.* 2004;88:757-760.
18. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzales M, et al.: Cyclooxygenase -1 and cyclooxygenase-2 in human optic nerve head, *Exp Eye Res.* 1997;65:739-745.
19. Schneemann A, Leusink-Muis A, von den Berg T, et al.: Elevation of nitric oxide production in human trabecular meshwork by increased pressure, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241: 321-326.
20. Kurysheva NI , Zcaregorodzceva MA, Topolnic EV, et al.: Nitric oxide in glaucoma progress , *World Glaucoma Cong,Boston, Abstract Book July.* 8-11, 2009, p.56
21. Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Flammer J.: Oxygen, and blood flow: players in pathogenesis of glaucoma, *Mol Vis.* 2008;14: 224-233.
22. Emre M, Orgül S, Haufschild T, et al.: Increased plasma endothelin-1 levels in patients with progressive open angle glaucoma, *Br J Ophthalmol.* 2005;89:60-64.
23. Hu DN, Ritch R, Liebmann J et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eye. *J.Glaucoma.* 2002;11:406-410.
24. Borazan M, Karalezli A, Küçükerdönmez C, et al.: Aqueous humor and plasma levels of vascular endothelial growth factor and nitric oxide in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma *J Glaucoma.* 2009;9.
25. Altıntaş O, Maral H, Yüksel N, et al.: Homocystein and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma and primary open angle glaucoma, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:677-683.
26. Ignaro L.: Nitric Oxide; Biology and Pathobiology, Academic Press, NewYork. 2000;42.
27. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S.: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine, *Nature*,1988;333:664-6.
28. Cionni JA, Coleman AL, Yu F et al, Nutritional association with glaucoma older black women, *Am Glaucoma Soc, 18 Annual Meeting Report, March 8, 2008.*