T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ KLİNİĞİ

AŞIRI AKTİF MESANE NEDENİ İLE ORAL SOLİFENASİN SÜKSİNAT KULLANAN HASTALARDA PUPİLLOMETRİ VE ÖN SEGMENT PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Esat YETKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ULUCANLAR GÖZ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ KLİNİĞİ

AŞIRI AKTİF MESANE NEDENİ İLE ORAL SOLİFENASİN SÜKSİNAT KULLANAN HASTALARDA PUPİLLOMETRİ VE ÖN SEGMENT PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Esat YETKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Ali ŞEKEROĞLU

ANKARA/2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
TEŞEKKÜR ii
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİL LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 36
6. SONUÇ 42
7. KAYNAKLAR 43

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca eğitimimiz için hem bizzat katkıda bulunmuş hem de yönetici sıfatıyla destek olmuş başhekimimiz *Prof. Dr. Mustafa İlker TOKER'e,*

Asistanlığımın ilk gününden şimdiye kadar elde ettiğim teorik, pratik, akademik tüm kazanımlarda katkısı olan, bize her zaman ilham kaynağı olmuş sevgili hocamız, eğitim sorumlumuz *Prof. Dr. Ufuk ELGİN'e,*

Tezimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, ufkumu açmama yardımcı olan tez danışmanım *Doç. Dr. Mehmet Ali ŞEKEROĞLU'na,*

Asistanlık süresince her açıdan eğitimimize katkı sunan bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, beraber çalışmaktan büyük kıvanç duyduğum *Dr. Pelin YILMAZBAŞ, Dr. Pınar ÖZDAL, Dr. M. Yasin TEKE, Dr. Mehmet ÇITIRIK, Dr. Şule YENİGÜN, Dr. Emine ŞEN, Dr. Mustafa KOÇ, Dr. Yasemin ÖZDAMAR, Dr. Sibel POLAT, Dr. Çiğdem CAN* ve onların şahsında bütün hocalarım, eğitim sorumlularımız ve uzmanlarımıza

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma

Beni her koşulda desteklemiş ve bugünlere ulaşmamı sağlamış aileme ve sevgili EŞİME ve varlığıyla hayatımıza neşe ve mutluluk katmış biricik OĞLUMA

Üzerimde emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esat YETKİN
ANKARA, 2019

KISALTMALAR

AAM : Aşırı aktif mesane

DÇ : Dinlenim çapı

DFPÇ : Düşük fotopik pupil çapı

KD : Kornea dansitesi

KH : Kornea hacmi

LD : Lens dansitesi

MPÇ : Mezopik pupil çapı

ÖKA : Ön kamara açısı

ÖKD : Ön kamara derinliği

ÖKV : Ön kamara volümü

PDH : Pupil dilatasyon hızı

PDL : Pupil dilatasyon latansı

PDS : Pupil dilatasyon süresi

PKA : Pupil kontraksiyon amplitüdü

PKH : Pupil kontraksiyon hızı

PKL : Pupil kontraksiyon latansı

PKS : Pupil kontraksiyon süresi

SPÇ : Skotopik pupil çapı

YFPÇ : Yüksek fotopik pupil çapı

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı 28

Tablo 2. Çalışma grupları arasında *tedavi öncesi* statik ve dinamik pupillometri ölçümlerinin dağılımı 29

Tablo 3. Çalışma grupları arasında *tedavi öncesinde* ön kamara parametrelerinin dağılımı 30

Tablo 4. AAM grubunda tedavi öncesi ve sonrası statik ve dinamik pupillometri değerlerinin dağılımı 31

Tablo 5. AAM Grubunda tedavi öncesi ve sonrası ön kamara parametrelerinin dağılımı 32

Tablo 6. Kontrol grubunda başlangıç ve 1. ay statik ve dinamik pupillometri sonuçlarının dağılımı 33

Tablo 7. Kontrol grubunda başlangıç ve 1. ay ön kamara parametrelerinin dağılımı 33

Tablo 8. Kadınlarda çalışma gruplarının kendi içinde ve çalışma grupları arasında pupillometri ve ön segment parametrelerinin dağılımı 35

ŞEKİL LİSTESİ,

Sayfa

Şekil 1. Shaffer'in ön kamara açısı evreleme sistemi 7
Şekil 2. Pupilla, konstriktör ve dilatatör iris kasları yerleşimleri..... 10
Şekil 3. Pupillanın sempatik inervasyonu 12
Şekil 4. Pupillanın parasempatik innervasyonu 13
Şekil 5. Statik ve dinamik pupillometri parametrelerinin yer aldığı pupillometri çıktısı 19
Şekil 6. Solda dinamik pupil yanıtlarının sağ (R) ve sol (L) göz için eş zamanlı yanıt eğrisi izlenmektedir. Sağda ise stimülasyon protokolünü ve pupiller yanıt profilinin şeması izlenmektedir. Y ekseninde pupil çapı x ekseninde ise saniye cinsinden zaman belirtilmiştir..... 19
Şekil 7. Pentacam HR Scheimpflug korneal görüntüleme sistemi 21
Şekil 8. Pentacam HR cihazında ön segment parametreleri 22

AŞIRI AKTİF MESANE NEDENİ İLE ORAL SOLİFENASİN SÜKSİNAT KULLANAN HASTALARDA PUPİLLOMETRİ VE ÖN SEGMENT PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç: Aşırı aktif mesane (AAM) nedeniyle oral solifenasin süksinat kullanan hastalarda pupillometri ve ön kamara parametrelerinin ölçülerek sonuçların kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: AAM tanısı almış ve 5mg/gün oral solifenasin süksinat başlanması planlanan 40 hastanın 40 gözü ve sistemik veya oküler herhangi bir hastalığı olmayan 40 sağlıklı katılımcının 40 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcıların başlangıçta ve birinci ayda olmak üzere en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, non-kontakt tonometri ile göz içi basıncı ölçümü, biyomikroskopik ön segment muayenesi ve dilatasyonlu fundus muayenesini içeren detaylı oftalmolojik muayenelerinin yapılmasını takiben pupillometri (MonPack One, Metrovision, Fransa) cihazıyla statik ve dinamik pupillometrik yanıtlar; Scheimpflug korneal görüntüleme (Pentacam HR, Wetzlar, Almanya) cihazıyla ise ön kamara açısı, ön kamara derinliği, ön kamara volümü ölçüldü ve ölçümler kaydedildi. AAM ve kontrol grubunun başlangıç ölçümleri ile 1. ay (tedavi öncesi-tedavi sonrası) ölçümleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 80 katılımcının 80 gözü değerlendirildi. Ortalama yaş AAM grubunda 52.7 yıl, kontrol grubunda 50.1 yıl idi. Yaş açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (P=0.24). AAM grubunda 35 kadın 5 erkek hasta, kontrol grubunda ise 23 kadın 17 erkek hasta vardı. AAM grubunda kadınların yüzdesi erkeklerden anlamlı olarak daha yüksekti (P=0.003). Başlangıç ölçümlerinde AAM ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada düşük ve yüksek fotopik pupil çapı, pupil kontraksiyon süresi, pupil dilatasyon latansı ve pupil dilatasyon hızı değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (tüm değerler için P<0.05). Pupil kontraksiyon hızı ve pupil dilatasyon süresi ise kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (sırasıyla P=0.024 ve P<0.001). AAM grubunda tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında tedavi öncesine kıyasla statik pupillometrik parametrelerden skotopik ve mezopik pupil çapı değerleri daha yüksek bulundu (sırasıyla P=0.042 ve P=0.031). Dinamik parametrelerden ise pupil kontraksiyon latansı tedavi öncesine göre artmış saptanırken pupil dilatasyon hızında ise azalma saptandı (sırasıyla P=0.003

ve P<0.001). Yine Scheimpflug korneal görüntüleme ile ölçülen ön kamara açısı, volümü ve derinliğinde tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. AAM grubunda kadın hastaların fazla olması nedeniyle istatistiki olarak yanlılığa düşmemek için sadece kadın hastalar baz alınarak yapılan istatistiksel analizde yine benzer sonuçlar elde edildi.

Sonuç:AAM iris ve pupilla mekaniğinde etkiler oluşturabilen bir hastalıktır. Bir aylık Solifenasin süksinat tedavisi pupilla çapında genişlemeye yol açarken dinamik parametrelerde de antikolinerjik tedavi ile uyumlu değişikliklere yol açmaktadır. Sistemik antikolinerjik tedavinin iris ve siliyer cisim reseptörlerinde yol açtığı etkiler vardır ancak bu etkilerin klinik olarak anlamlılığını test etmek için daha fazla sayıda hasta içeren ve daha uzun takip süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Antikolinerjik tedavi, Aşırı aktif mesane, Pupillometri, Solifenasin süksinat

EVALUATION OF PUPILLARY RESPONSES AND ANTERIOR CHAMBER PARAMETERS IN PATIENTS USING ORAL SOLIFENACIN SUCCINATE FOR OVERACTIVE BLADDER

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to evaluate the static and dynamic pupillometric responses and anterior chamber parameters in patients who received oral solifenacin succinate for overactive bladder (OAB) and to compare these results with those of control subjects.

Materials and Methods: 40 eyes of 40 patients who were diagnosed as OAB and were planned to start 5 mg/day oral solifenacin succinate and 40 eyes of 40 participants without any systemic or ocular disease were included in the study. Following detailed ophthalmological examinations including best corrected visual acuity, non-contact tonometry, intraocular pressure measurement, biomicroscopic anterior segment examination, and dilated fundus examination, pupillometry (MonPack One, Metrovision, France) and Scheimpflug corneal imaging (Pentacam HR Oculus, Wetzlar, Germany) measurements were performed and recorded at baseline and at first month of treatment. Initial measurements of OAB group and control group were compared. The initial and 1st month (pre treatment-post treatment) measurements of the OAB group were also compared.

Results: 80 eyes of 80 participants were evaluated. The mean age was 52.7 years in the OAB group and 50.1years in the control group (P=0.24). There were 35 female and 5 male patients in the OAB group and 23 female and 17 male patients in the control group (P=0.003). At the initial measurements; low and high photopic pupil diameter, duration of pupil contraction, latency of pupil dilatation and velocity of pupil dilatation values were significantly higher in the OAB group compared to the control group (P <0.05 for all values). Velocity of pupil contraction and duration of pupil dilatation values were lower than the control group (P=0.024, P<0.001 respectively). The comparison of the OAB group before and after the treatment was revealed scotopic, mesopic PD values higher in the post-treatment than in the pre-treatment (sırasıyla P=0.042, P=0.031 respectively). Also latency of pupil contraction was found to be increased and velocity of pupil dilatation was found to be decreased compared to pre-treatment (P=0.003, P<0.001 respectively). We did not found any significant change

in anterior chamber angle, depth and volume measured with Scheimpflug corneal imaging compared to pre-treatment. In order to avoid statistical bias due to the high number of female patients in the OAB group, we performed statistical analysis based on female participants and similar results were obtained.

Conclusion: OAB can alter iris and pupil mechanics possibly by affecting autonomic nervous system. One-month treatment of solifenacin succinate may lead to dilatation of pupil diameter and may lead to changes in dynamic pupillometric responses compatible with anticholinergic treatment. Systemic anticholinergic therapy has effects on iris and ciliary body receptors, yet more clinical trials are needed to evaluate the clinical significance of these effects, including higher patient numbers and longer follow-up periods.

KeyWords: Anticholinergic treatment, Overactive bladder, Pupillometry, Solifenacin Succinate

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanda iris sfinkteri ve siliyer cisimdeki muskarinik reseptörlerin % 60-75'i M3 subtipidir (1). Bu reseptörlerin uyarılmasıyla iris sfinkterinin kontraksiyonuna bağlı pupil çapında daralma ve siliyer cismin kasılmasına bağlı lensin akomodasyonu gibi iyi bilinen etkiler ortaya çıkar (2).

Aşırı aktif mesane (AAM), idrar kaçırma ile beraber veya idrar kaçırma olmaksızın idrar tutamama, idrara çıkmakta ani ve zorlayıcı istek olarak tanımlanabilir. Bu duruma genellikle 24 saatte 8'den fazla ve gecede birden fazla idrara çıkma eşlik eder (3). Tedavi edilmemiş AAM özellikle sıkışma tipi idrar kaçırma (urge inkontinans) da eşlik ediyorsa hastanın hayat kalitesi üzerine olumsuz etkiye sahiptir. AAM tedavisi hayat tarzı değişiklikleri (kilo kaybı ve diyet) ve davranışsal terapi (mesane ve pelvik kas egzersizleri) ile başlar. İkinci basamak tedavide ise farmakoterapi yer alır. Antikolinerjik ilaçlar uzun zamandır AAM farmakoterapisinin ana seçeneğini oluşturmaktadır. Mesanede pelvik sinirlerdeki parasempatik post gangliyonik nöronlardan salınan asetilkolin mesane düz kasındaki muskarinik M3 reseptörlerini uyararak mesane kontraksiyonuna yol açar. Antikolinerjik ajanlar mesane kontraksiyonunu farklı basamaklarda inhibe ederek mesane düz kasında gevşeme sağlar ve idrara çıkma sıklığını, sıkışma hissini belirgin bir biçimde azaltırlar (4).

AAM'nin medikal tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biri olan Solifenasin süksinat, tersiyer amin yapıya sahip antikolinerjik bir ilaçtır. Etkisini esas olarak muskarinik M3 reseptörleri üzerinden gösterir. Daha çok gastrointestinal sistemden emilir ve P-450 enzim sistemi ile metabolize edilir. Antikolinerjik etki mekanizmaları nedeniyle ürolojik antikolinerjik ilaçların ağız kuruluğu, kabızlık, baş ağrısı, bulanık görme, bulantı, dispepsi, kuru göz semptomları gibi advers etkileri bildirilmiştir (5). Bu ilaçların özellikle riskli hasta gruplarında (sığ ön kamara, dar açı) akut açı kapanması glokomunu tetiklediğine dair yayınlar mevcuttur (4). Ayrıca siliyer kastaki M3 reseptör blokajı yoluyla siliyer kasları gevşeterek akomodasyon inhibisyonu ve pupil dilatasyonu yaparak görme bulanıklığı yaptıkları da bildirilmiştir (5). Hastaların tarifledikleri bulanık görmenin pupiller dilatasyon kaynaklı mı yoksa

oküler yüzey irritasyonuna mı bağlı olduğuna dair bir ikilem de mevcuttur. Ağır basan düşünce bulanık görmenin geçici akomodasyon blokajına bağlı olduğudur.

Pupilla fonksiyonlarının otomatize pupillometri sistemleri aracılığıyla değerlendirilmesi basit, hassas ve non invaziv bir görüntüleme olanağı sağlamaktadır ve otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dengesi hakkında fikir vermektedir (6,7). Üroloji pratiğinde yaygın olarak kullanılan Solifenasin süksinatın pupil çapına ve ön segment parametreleri üzerine etkisini bir arada inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu tez çalışmasında üroloji klinikleri tarafından ilaç başlanmadan önce sıklıkla tarafımıza konsülte edilen AAM hastalarında solifenasin süksinatın ön segment ve pupil parametreleri üzerinde nasıl etkiler oluşturduğunun incelenmesi bunun yanı sıra otomatize pupillometri aracılığıyla AAM'nin otonom sinir sisteminin sempatik-parasempatik dengesinin hangi tarafında yer aldığına dair fikir edinilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GLOB ANATOMİSİ

Erişkin globu ortalama aksiyel uzunluğu 24 mm olan hafif asimetrik bir küredir. Vertikal ve horizontal çapları 23 mm ve 23.5 mm olacak şekilde daha küçüktür (8). Ortalama kornea çapı 10.6 mm olup ön kamara derinliği yaklaşık 3.15 mm'dir. Ora serratada retina ile birleşen pars plana 4-4.5 mm genişliğe sahiptir. Globun anatomik ekvatoru ora serratanın düz çizgi olarak 4.8 mm gerisinde başlar, bu değer sklera dış yüzeyinde 5.5 mm'dir (9). Erişkin göz küresinin ekvatordaki çevresi ortalama 74 mm'dir.

Skleral kalınlık ekstraoküler kasların insersiyo yerinde en ince (0.3 mm), optik sinir komşuluğunda en kalın (1.2 mm) olmak üzere değişkenlik gösterir. Ekvatorda ortalama sklera kalınlığı yaklaşık 1mm'dir.

Gözün Ön Segment Anatomi ve Histolojisi

Göz ön segmenti, önde kornea, arkada lensin pupiller parçası ve irisin ön yüzü ile sınırlanmıştır. Ön kamaranın iris kökü ve kornea arasında kalan bölgesinde ön kamara açısı bulunur.

Göz, organogenez sırasında 4–6. gestasyonel haftalarda oluşurken ön segment oluşumları (ön kamara, iris, iridokorneal açı) 6–16. gestasyonel haftalarda gelişirler.

Embriyolojik olarak, kornea epiteli yüzey ektoderminden; kornea stroması, kornea endotel hücreleri ve sklera ise nöral krestten köken alan mezenşimal hücrelerden gelişir (10).

2.1.1. Kornea

Kornea, dış yüzünün vertikal çapı erişkinlerde 9-11 mm, horizontal çapı 11-12 mm olan horizontal oval bir şekle sahip avasküler, saydam bir dokudur. İç yüzü daha yuvarlaktır, iç yüzde horizontal ve vertikal çaplar hemen hemen eşit olup, ortalama 11.6 mm'dir. Korneanın nazal periferi temporal perifere göre daha düzdür. Korneanın santral 1/3' lük bölümünün kalınlığı 0.52 mm'dir. Periferik korneanın kalınlığı ise ortalama 0.65 mm'dir. Kornea ön yüzü asferik olup, sadece santral 3-4 mm'lik alanda tam bir sfer gibidir. Genelde keratometri cihazlarının referans kabul ettiği santral

bölgeden uzaklaştıkça korneanın eğimi azalır, kırıcılığı düşer. Gözün toplam kırıcılığının 2/3'ü korneadan kaynaklanmaktadır, ortalama kornea kırıcılığı 40-44 diyoptri (D) arasındadır. Korneanın refraktif indeksi 1.376 olmasına rağmen birçok keratometri cihazı suyun refraktif indeksine yakın olan 1.3375 olarak kabul eder (11). Kornea epiteli gözyaşı filmi ile beraber mükemmel bir optik yüzey oluşturur. Gözyaşı filmi yaklaşık 7 μ kalınlığındadır ve yüzeydeki hücrelerin apikal membranlarındaki mikrovillusların aralarını doldurarak korneada düzgün bir yüzey oluşmasını sağlar. Kornea avasküler bir doku olduğu için glukoz ihtiyacını aköz humörden difüzyon yoluyla, oksijen ihtiyacını ise, gözyaşından difüzyon yoluyla ve limbal damarlardan sağlanmaktadır. Korneanın duyu sinirleri uzun siliyer sinirlerden ve subepitelyal sinir pleksuslarından gelmektedir.

Kornea Tabakaları

Kornea dıştan içe doğru 5 tabakadan oluşmuştur:

1. Epitel
2. Bowman tabakası
3. Stroma
4. Descemet membranı
5. Endotel

Epitel: Keratinize olmayan, salgı yapmayan, 4-6 hücre tabakasından oluşan çok katlı

yassı epitel hücrelerinden oluşmaktadır. 3 hücre tabakası vardır: En üstte yüzeyel hücreler, ortada kanat hücreleri, altta tek katlı bazal hücreler.

Bowman tabakası: Bazal laminanın hemen altında bulunan ve kollajen fibrillerden

oluşan sert bir tabakadır. Bowman tabakası stromanın yüzeyel kısmını oluşturan asellüler, 8-10 mm kalınlığındaki kollajen liflerden meydana gelir ve hasara uğradığında yenilenemez.

Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturur. Tip I kollajenin tek tip dizilimi, yavaş ancak sürekli yapım-yıkım halinde oluşu, korneanın saydamlığı için esastır. Kornea stroması kollajen, ekstrasellüler matriks, keratositler ve sinir liflerinden oluşur. Saydamlığa katkısı olan diğer faktörler, korneada damar bulunmaması ve keratositler hariç hücre bulunmamasıdır (10).

Descemet membranı: Endotel hücrelerinin bazal membranıdır. Tip IV kollajen, laminin ve fibronektin içerir. Matriks metalloproteinazlara karsı dayanıklıdır. Descemet zarı periferde ön kamara açısına 2 mm mesafededir ve ön kamara açısının ön sınırı olan Schwalbe çizgisini olusturarak sonlanır.

Endotel: Korneanın en içteki tabakasıdır. Tek sıra halinde dizilmiş, altıgen şekilli hücrelerden oluşur. Doğumda 3000–4000 hücre/mm2 olan hücre sayısı, yaşla beraber

azalarak erişkinde 2500–3000 hücre/mm2'ye kadar düşer. Endotelin mitotik aktivitesi

olmadığından 6. ve 7. dekada kadar progresif endotel kaybı olur. Kayıp hücre alanları, komşu hücrelerin genişleyerek bu bölgeyi doldurmak için yayılmaları ile kapatılır. Hücre boyutunda farklılıklar (polimegatizm) ve şekil değişiklikleri (polimorfizm) içeren endotel hücreleri normal morfolojiye sahip endotel hücrelerine göre hipoksik strese daha az dayanıklıdırlar (12). Endotelde kayıp, stromadan humör aköze doğru sürdürülen aktif pompa işlevini azaltır ve stroma ödemlenerek saydamlığını yitirir.

2.1.2. Ön Kamara

Ön kamaranın en büyük çapı 12.4 mm veya yaklaşık olarak kornea çapı kadardır. Ön kamarada en dar bölge açı bölgesidir. Bununla birlikte, irisin siliyer cisme doğru hareketi açıyı biraz genişletebilmektedir.

Ön kamara derinliğini etkileyen başlıca faktörler; kırma kusurları, ırk, cinsiyet, yaş ve genetiktir (13). Ön kamara, miyoplarda hipermetroplara göre daha derindir. Genelde hipermetroplarda ön kamara derinliği 3.0-3.5 mm, emetroplarda 3.1-3.6 mm iken miyoplarda 3-3.8 mm'dir.

Ön Kamara Açısı

Gestasyonun 5. haftasında korneanın periferik, arka yüzeyindeki nöral krest hücreleri değişime uğrayarak ön kamara açısı, trabeküler ağ ve Schlemm kanalını oluştururlar.

Ön kamara açısı ya da diğer adıyla iridokorneal açı, periferal kornea ve iris kökünün

bileşke noktasında oluşur. Humör aközün ön kamarayı terketmesinde rol oynayan en önemli anatomik yapıdır. Bu yapı içinde arkaya doğru sırasıyla Schwalbe çizgisi, trabeküler ağ, skleral mahmuz, siliyer bant ve iris kökü bulunur.

Schwalbe çizgisi: Descemet membranının kornea periferinde sonlandığı noktadır ve iridokorneal açının ön sınırını olusturur. Schwalbe hattı uveal trabekülün limbal stromaya oblik olarak insersiyonuyla oluşur (14).

Trabeküler ağ: Tepesini schwalbe hattı, tabanını ise skleral mahmuz ve siliyer cisim oluşturur. Trabeküler ağ ön kamarayı çepeçevre kuşatır. Kevgiri andıran üçgen şeklinde delikli, elastik ve kollajen doku katmanlarından oluşmuş bir drenaj yoludur. Pupilla açıklığından ön kamaraya ulaşan aközün %90'ı trabekulumdan (konvansiyonel drenaj) geçerek gözü terk eder**.** Trabekülum uveal ağ, korneoskleral ağ ve endotelyal (jukstakanaliküler, kribriform) ağ olmak üzere üç kısımdan meydana gelir.

Schlemm kanalı: Ön kamarayı 360° çevreleyen, iç çapı yaklaşık 350 μm olan, oval kesitli bir kanaldır. İç duvarını oluşturan endotel hücreleri arasında transendotelyal porlar mevcuttur.

Toplayıcı kanallar: Limbusa gömülü olan dış duvarda 25–30 adet kollektör kanal tarafından, derin skleral ağ oluşturulur. Bu ağ aracılığıyla, Schlemm kanalına süzülen göz içi sıvısı, ön siliyer vene ve episkleral venlere boşalır.

Skleral mahmuz: Trabeküler ağın hemen altında yer alan beyaz banttır. Skleranın ön kamaraya ulaşan en uç uzantısıdır ve siliyer kasın longitüdinal liflerinin tutunma noktasıdır.

Siliyer bant: Skleral mahmuzun gerisinde iris köküne yakın yerleşmiştir. Tam açık açı varlığında, iris kökünün siliyer cisimle birleştiği yerde koyu kahverengi bir bant şeklinde görülür. Genişliği irisin yapışma yerine göre değişir. Hipermetroplarda daha dar, miyoplarda daha geniştir.

İris kökü: İrisin bittiği yerdir ve bazen üveal trabeküler ağ üzerine ince uzantılar gönderir (14).

Ön Kamara Açı Genişliğinin Derecelendirilmesi

Shaffer sisteminde ön kamara açısı açıklık miktarına göre değil, kapalılık miktarına göre derecelendirilmektedir. Bu sistemde ön kamara açısı, iris ön yüzeyi ile

trabekülumun iç yüzeyinden geçen iki hayali çizginin açıklığında görülen yapılara göre 0 ile IV arasında değerlendirilir (14) (Resim 1).

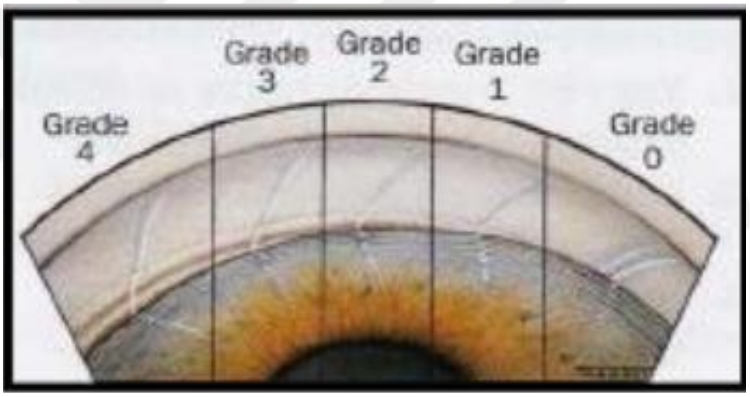
Grade 4 (35–45º) : Siliyer cismin rahatlıkla görülebildiği en geniş açıdır. Kapanması mümkün değildir.

Grade 3 (20–35º) : Skleral mahmuzun seçilebildiği açık bir açıdır. Kapanması mümkün değildir.

Grade 2 (20º) : Sadece trabekulumun izlenebildiği orta derecede darlıkta açıdır. Açının kapanma olasılığı vardır.

Grade 1 (10º) : Sadece Schwalbe hattının veya trabekulumun en üst kısmının izlenebildiği oldukça dar açıdır. Kapanma riski yüksektir.

Grade 0 (0º) :İridokorneal temasın olduğu ve hiçbir açı elemanının görülemediği, kapalı açı tipidir.



Şekil 1. Shaffer'in ön kamara açısı evreleme sistemi (Kanski J (Çeviri: Orağlı K):Glokomlar. Kanski J (Ed.). Klinik Oftalmoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:193)

Spaeth 1971'de mevcut açı derecelendirme sistemlerinin ön kamara açısı hakkında tam olarak bilgi vermediğini ifade etmiş ve irisin yapışma yeri, açının genişliği ve irisin konfigürasyonunu gösteren yeni bir derecelendirme sistemi tanımlamıştır (15). **Spaeth açı derecelendirme sistemi** bir kod ile ifade edilir. Burada bir büyük harf, bir rakam ve bir küçük harf sonrası 0 ile 4 arası değişen posterior trabeküler pigmentasyon miktarı PTM kısaltmasıyla gösterilir. Dinamik gonyoskopi yapıldığında apozisyonel açı kapanması saptanırsa, indentasyon öncesi algılanan iris

insersiyosu parantez içerisinde büyük harfle, indentasyon sonrası tespit edilen gerçek insersiyo yeri ise açık olarak yazılan büyük harfle gösterilir.

1. İrisin yapışma yeri belirlenir:

A: Schwalbe hattının önüne

B: Schwalbe hattı ile skleral mahmuz arasına

C: Skleral mahmuz görülebiliyor

D: Siliyer cisim bandı görülebiliyor

E: >1mm siliyer cisim bandı görülebiliyor

2. 10 ile 50 derece aralığında, iris ile kornea arasındaki geometrik açı tahmin edilir (Shaffer sistemi ile).

3. Periferik iris konturü belirlenir:

f: düz (flat)

b: öne doğru bombe

p: plato iris

c: konkav

4.Posterior trabekulumun pigmentasyon miktarı belirlenir:

0: Pigment yok

1+: Minimal

2+: Hafif

3+: Orta

4+: Yoğun

van Herick metodunda ise ön kamara açısını değerlendirmek için sadece biyomikroskobun sliti kullanılır. Tarama yapmak için kullanışlı bir yöntem olsa da plato iris ve siliyer cismin öne rotasyonu gibi durumlarda yanlış sonuç verebilmektedir. Bu yöntemde ince slit ışığı temporalde limbusa komşu korneadan ön kamaraya düşürülerek periferik ön kamara derinliğinin kornea kalınlığına oranı değerlendirilerek ön kamara açısı hakkında fikir edinilir.

Grade I:Ön kamara derinliği kornea kalınlığının 1/4'ünden daha az

Grade II: Ön kamara derinliği kornea kalınlığının 1/4'ü kadar

Grade III: Ön kamara derinliği kornea kalınlığının 1/2'si kadar

Grade IV: Ön kamara derinliği kornea kalınlığı kadar veya daha fazla

Grade 3 ve 4 açı açıktır ve açı kapanması ihtimali yoktur. Grade 1 ve 2'de gonyoskopi yapılması gerekir.

2.1.3. Pupillanın Anatomi ve Fizyolojisi

Pupilla sözcüğü Latincesi "Pupa" olan kukla, oyuncak anlamındaki kelimeden türetilmiştir. Karşımızdaki bir insanın gözüne baktığımızda karşımızdaki kişinin pupillasında kendimizin küçük bir görüntüsünü, küçük bir oyuncak gibi gördüğümüzden kukla anlamında pupil terimi adlandırmada uygun görülmüştür (16).

Tıbbi anlamı ile pupilla irisin ortasındaki düzgün yuvarlak şekilli açıklıktır. Pupilla çapını değiştirerek, daralarak (miyozis) yada genişleyerek (midriyazis) göze giren ışık miktarını ayarlar, retinanın uygun miktarda aydınlanmasını sağlar. Önündeki kornea ve arkasındaki lens mercek sistemlerinden kaynaklanan kromatik ve sferik aberasyonları azaltır. Görme alanı derinliğini arttırır, tıpkı sonsuza odaklanmış bir fotoğraf makinesi diyaframı gibi çalışır (17).

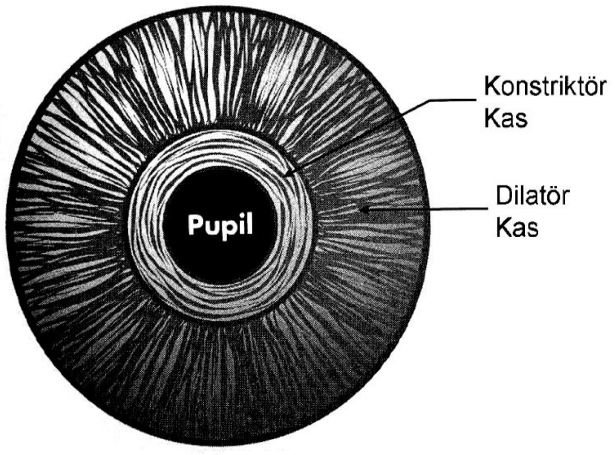
Pupiller çap artarsa, kromatik ve sferik aberasyonlar da artar, pupiller çap azalırsa pupil kenarındaki ışık difraksiyonu görüntü kalitesini düşürmektedir. Genellikle miyozis ile birlikte fokal derinlikte artar. Campbell ve Gulbisch yaptıkları çalışmada, aberasyonları azaltmak için en uygun pupilla çapını 2.4 mm olarak hesaplanmışlardır (16).

Pupillanın innervasyonu otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik dalları ile olur (dual innervasyon). Genellikle parasempatik uyarı, ışık ve akomodasyona cevap olarak irisin sfinkter kasını kasarak pupillayı küçültür. Sempatik uyaranlar ise irisin dilatatör kasını kasarak pupillayı dilate eder. Hem sempatik hem de parasempatik sistemler devamlı olarak değişen bir denge içinde olup, pupillaların istirahatteki boyutları hiçbir zaman statik değildir.

Pupilla Anatomisi:

Uveanın en öndeki kısmı olan iris kamaralar sıvısı içinde bulunur, ortasındaki pupiller boşluk ile ön ve arka kamaralar birleşir ve humör aköz arka kamaradan ön kamaraya geçer. İrisin çapı 12 -13 mm, ortasındaki pupilla boşluğunun çapı ise 1.5 – 9.0 mm arasında değişir. İris kalınlığı orta kesimde 0.6 mm'dir, içe (pupilla kenarı) ve dışa (iris kökü) doğru bu kalınlık 0,1 mm'ye iner. Pupilla yuvarlak sınırlı bir delik

şeklindedir, pupilla kenarı arkadaki epitelin görülmesi nedeniyle koyu kahve renktedir. Yaş ile pupilla kenarı pigmentasyonu azalır. Embriyonel olarak iris mezankimal kökenli stroma ile nöroektoderm kökenli epitelden köken alır. İris stroması, yapısındaki fibroblastlar tarafından üretilen kollajen lifleriyle, hücresel elementlerden ve sfinkter kasından oluşmuştur. Sfinkter kas, mezankimal kökenli stroma içinde olmasına rağmen dilatatör kas gibi nöroektodermden kaynaklanan optik vezikülün dış katından gelişir. İris stromasında yerleşen sfinkter ve dilatatör kasları, insan organizmasındaki nöroektodermden gelişen yegane kaslardır. İris sfinkter kası iris epiteli ön yüzünde, pupilla kenarı yakınındaki dairesel liflerden oluşmuştur. İris dilatatör kası ise pigment epiteli ön yüzünde, pupilla kenarından iris köküne doğru ışınsal uzanan liflerden oluşmuştur. Kas lifleri, çevrelerindeki kollajen liflere ve damarlara yapışık olduklarından, cerrahi girişimlerde kesildiklerinde (iridektomi) sfinkter görevini sürdürür (18) (Resim 2).

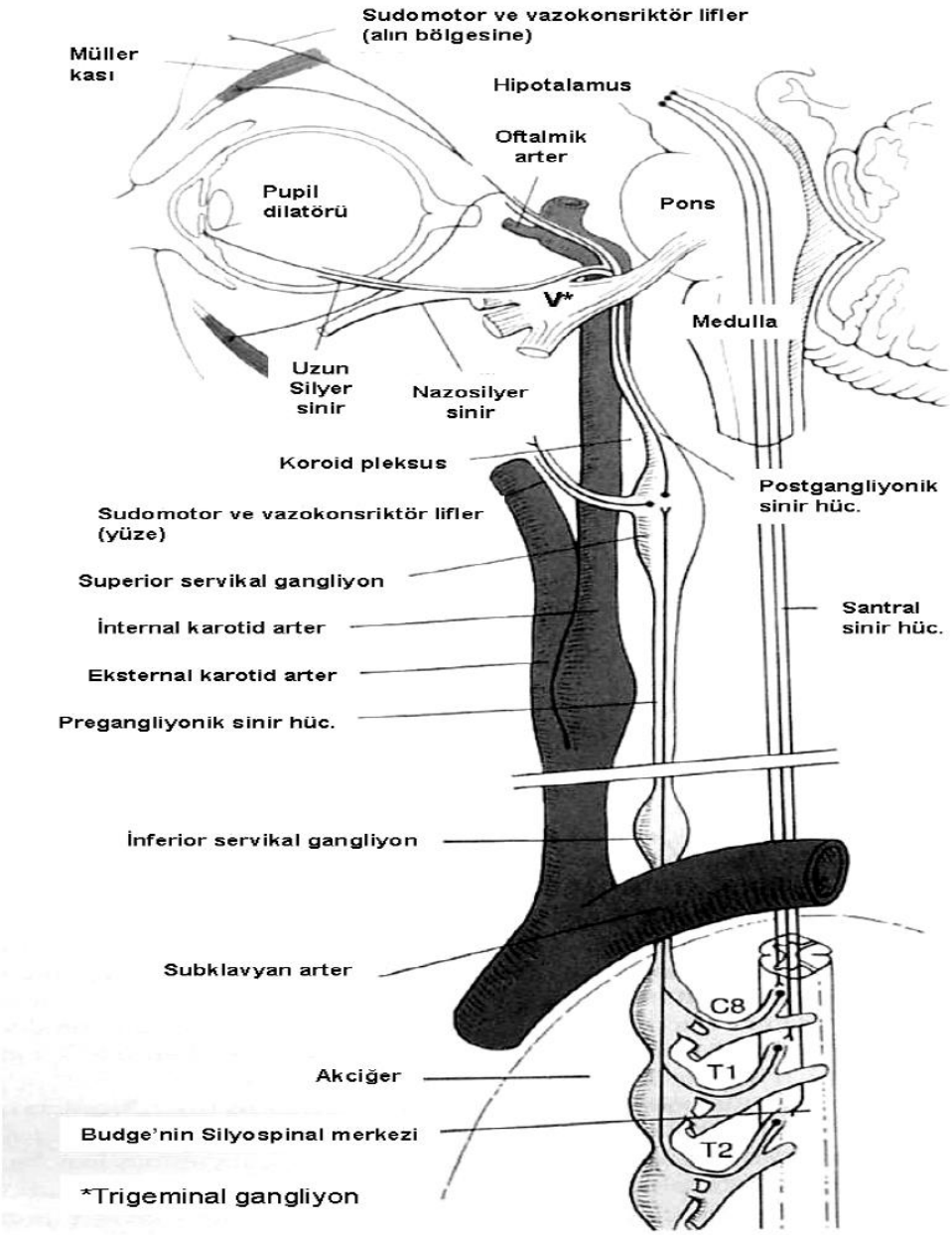


Şekil 2. Pupilla, konstriktör ve dilatatör iris kasları yerleşimleri

Pupillanın Sempatik İnnervasyonu

Okülosempatik zincirin 1. sıra nöronları hipotalamusun posterolateral kısmından başlar. (Korpus Kreidel Merkezi) Sempatik lifler, aşağı doğru intermediolateral hücre sütunu içinde çaprazlaşmadan inerken spinal kordda C8 –T2 (Budge'ın Silyospinal Merkezi) seviyesinde sinaps yaparlar. Silyospinal merkezden

çıkan 2. sıra nöronlar, (pupillomotor sempatik lifler) özellikle T1 seviyesinde olmak üzere spinal korddan çıkarak, göğüs boşluğuna girerler. Akciğer apikal segmenti üzerinde bir yay şeklinde uzanan 2. sıra nöronlar, subklavyan arter komşuluğunda ilerleyerek karotik arter çevresinde yerleşen inferior servikal gangliyon seviyesinde servikal sempatik zincire katılarak yukarıya yönelirler, 2. sıra aksonlar karotis arter bifurkasyonu ile çene köşesi arasında yerleşen superior servikal ganglionda sinaps yaparlar. Postganglionik 3. sıra lifler karotis arteri ile birlikte kraniuma girerler, internal karotis arter ile seyredenler, sinüs kavernozusta trigeminal sinirin oftalmik dalı ile birleşir, superior orbital fissürden geçerek orbitaya girer, silyer cisim ve iris dilatatör kasına ulaşır. External karotid arterle seyreden lifler ise yüzün vazomotor ve sudomotor innervasyonunu sağlar. Uzun siliyer sinirler ile göze ulaşan sempatik lifler sklerayı geçerek suprakoroidal bölgede ilerleyip radial şekilde yerleşen dilatatör pupilla kasını innerve ederler. Orbitaya giren sempatik lifler ayrıca üst ve alt kapaklara doğru yönlenirler, üst kapakta Müller kasını, alt kapakta ise alt kapak retraktörlerini innerve ederler. Böylelikle sempatik innervasyon kapak aralığının genişlemesinde de fonksiyon gösterir, sempatik hasarda kapak aralığı daralarak yalancı bir enoftalmus görünümü oluşur, aynı şekilde aşırı sempatik stimulasyonda da yalancı ekzoftalmus tablosu izlenir (18) (Resim 3).

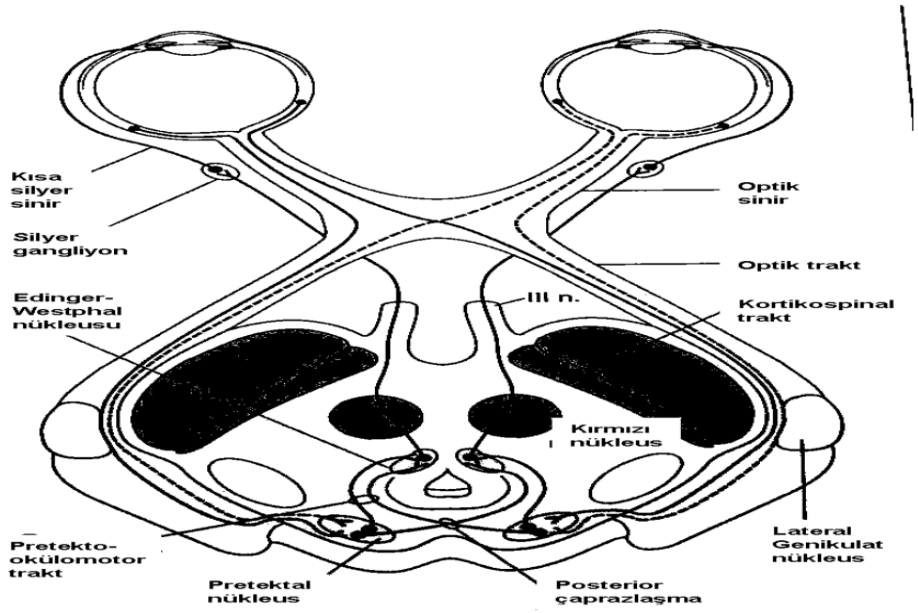


Şekil 3. Pupillanın sempatik inervasyonu

Pupillanın Parasempatik İnervasyonu

Sfinkter pupilla kası okülomotor sinir ile birlikte orbitaya giren parasempatik liflerle inerve edilir. Parasempatik pupillomotor lifler, okülomotor sinir nukleus kompleksini, Edinger – Westphal nukleuslarının orta hattını da içine alan sahadan

kaynaklanır. Parasempatik lifler diğer okülomotor çekirdeklerinden kaynaklanan fasiküllere katılır, orta beyinde tegmentum içinde seyrederek interpedinküler sisterna seviyesinde diğer fasiküllerle beraber okülomotor siniri oluştururlar ve beyin sapını terk ederler. Okülomotor sinir subaraknoid boşlukta superior serebellar arter ile posterior serebral arter arasında ve posterior kominikan arter komşuluğunda ilerler. Pupillayı innerve eden parasempatik lifler, sinirin periferik kısmında yerleştiğinden anevrizma ya da unkal herniasyon (Hutchinson pupillası) gibi kompresif lezyonlara karşı daha hassastırlar. Parasempatik lifler okülomotor sinir ile birlikte kavernöz sinüs içinden geçerek süperior orbital fissürden orbitaya girerler. Orbitaya giren parasempatik lifler okülomotor sinirin alt dalı ile birlikte alt rektus kenarı boyunca ilerleyerek siliyer gangliyona ulaşırlar ve siliyer gangliyonda sinaps yaparlar. Siliyer gangliyondan çıkan post gangliyonik parasempatik lifler kısa posterior siliyer sinirler olarak göze girerler, koroid ve sklera arasında seyrederek pupilla sfinkteri ve siliyer cismi innerve ederler (19) (Resim 4).



Şekil 4. Pupillanın parasempatik innervasyonu

Fizyolojik Pupilla Fonksiyonları

Pupillaların çapı yaklaşık 1.5 mm (miyozis) ile 9 mm (midriyazis) arasında değişir. Pupilla adolesan çağda ve karanlıkta daha geniş olur, ayrıca sempatik tonusun artışına bağlı olarak neşe, korku ve hayret durumlarında ve kişi derin nefes aldığında genişler. Pupillalar yeni doğanda parasempatik tonusa bağlı olarak ve yaşlılarda mezensefalik inhibisyonun azalması ve sempatik diensefalik aktiviteye bağlı olarak, ışıkta, uykuda, ve yorgunlukta daha küçük olur.

Pupillaların muayenesi, direkt ve indirekt ışık reflekslerinin muayenesi, sallanan ışık testi, yakın refleks testi ve irisin morfolojik değerlendirilmesini içerir. Işık refleksi pupillaların hafifçe genişlemiş olduğu azaltılmış gün ışığında muayene edilmelidir, yakın alan miyozisini nötralize etmek için hastanın uzağa bakması istenir (19).

Direkt ve İndirekt (Konsensüel) Işık Refleksleri:

Işığın göze girmesi ile o gözde pupillanın daralmasına direkt ışık refleksi, karşı taraftaki pupillanın daralmasına indirekt (konsensüel) ışık refleksi denir. Işık refleksi dört nörondan oluşur. Birinci nöron, retina gangliyon hücrelerinden başlar, retinayı orta beyindeki pretektal nükleusa bağlar. Nazal retinadan çıkan sinyaller kiyazmada çaprazlaşarak, (birinci çapraz) optik traktus boyunca ilerleyerek karşı taraf pretektal nukleusta sonlanırlar. Temporal retinadan çıkan sinyaller, aynı taraftaki optik traktus tarafından aynı taraftaki pretektal nükleusa çaprazlaşmadan iletilir. İkinci nöron, pretektal nükleusu her iki Edinger – Westphal nükleusuna bağlar (ikinci çapraz). Bu çaprazlaşmalar sayesinde tek taraflı bir ışık uyaranı normal şartlar altında bilateral miyozis oluşturur.

Üçüncü nöron, Edinger–Westphal nükleusunu siliyer gangliona bağlar. Parasempatik lifler okülomotor sinir ile birlikte orbita içerisine girerek inferior oblik kasın siniri komşuluğunda seyredip siliyer gangliyonda sonlanır. Dördüncü nöron, siliyer gangliyonda sinaps yaptıktan sonra, parasempatik lifler siliyer gangliyonu kısa posterior sinirle terk ederek göze girip pupilla sfinkterini innerve eder ve sfinkter kası uyarılıp pupillalar küçülür (20).

Uyum (Yakın) Refleksi

Yakın refleks yolu parasempatiktir ve birbirinden ayrılmaz şekilde iç içe geçmiş bir üçlü davranış izlenir; konverjans–uyum–miyozis. Yakın refleks yolu retinal gangliyon hücrelerinden başlayarak, optik sinir, optik traktus, lateral genikulat cisim ve oksipital kortekse giden genikulostriate radyasyon boyunca görsel liflerle devam eder. Daha sonra yakın refleks lifleri frontal okulomotor merkezlere dağılır ve buradan kortikotektal yollardan okulomotor nükleusa taşınan kütle refleksin bir parçası olur. Yakın pupilla cevabı ile ilgili çekirdek kısmı bilinmemektedir. Okülomotor sinirin perlia nukleusu konverjansın yönünü kontrol etmektedir. Daha sonra yakın refleks efferent lifleri okülomotor sinir boyunca ışık refleksi lifleri ile ortak bir yolu paylaşırlar (21).

2.2. AŞIRI AKTİF MESANE

AAM, toplumda yaygın görülen, kişilerin yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bir toplum sağlığı sorunudur. Uluslararası Kontinans Topluluğu (International Continence Society, ICS) standardizasyon komitesi tarafından, altta yatan bir enfeksiyon veya başka bir patoloji olmaksızın genellikle sık idrara çıkma ve geceleri idrara çıkmanın eşlik ettiği, sıkışma tipi idrar kaçırma ile birlikte olan ya da olmayan ani sıkışma hissi şeklinde semptom odaklı olarak tanımlanmıştır (3). AAM kısaca, temel parametresi ani sıkışma hissi olan, idrar depolama ile ilgili alt üriner sistem semptomlarının birkaçının birlikte görüldüğü bir sendromdur

AAM genel prevelansı, %11.8, alt üriner sistem semptomlarından en az birinin prevelansı %64.3 olarak bildirilmiştir (22). AAM'nin genel prevelansı yanı sıra, yaşam kalitesi üzerine olan etkileri de önemli bir sorun teşkil etmektedir. Depolama semptomları, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini en çok etkileyen alt üriner sistem semptomu olarak karşımıza çıkmaktadır. AAM, ülke ekonomisi açısından bakıldığında da maliyeti çok yüksek olan bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletlerinde AAM'nin yıllık maliyeti 26 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (23).

Aşırı Aktif Mesane Tedavisi:

AAM tedavisinde birinci basamak tedavi yaşam tarzı değişiklikleri ve davranış tedavisidir. AAM'nin davranış tedavisi için iki yaklaşım vardır. Birinci yaklaşım,

mesane eğitimi ve geciktirilmiş miksiyon gibi miksiyon alışkanlıklarını değiştirerek mesane fonksiyonunu modifiye etmeye yöneliktir. Diğer yaklaşım sıkışma hissini baskılamak amaçlı pelvik taban kas eğitimi ve güçlendirmesini içerir. Yetersiz sıvı alımı veya sıvı kısıtlaması, idrar konsantrasyonunun artmasına ve mesane mukozasının uyarılarak sıkışma, sık idrara çıkmaya neden olabilir. Günlük sıvı alımı en az 1500 ml olacak şekilde ayarlanmalı, hastalar uygun, yeterli ve düzenli sıvı almaları konusunda bilgilendirilmelidir (24).

Obezitenin, AAM ve idrar kaçırması olan kadınlarda risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kilo verme, bu hastalarda tedavinin önemli bir basamağını oluşturmaktadır. %5'in üzerinde kilo kaybının üriner inkontinansı düzelttiği bildirilmiştir (23). Konstipasyonu olan ve defekasyon esnasında zorlanma olan kadınlarda, alt üriner sistem semptomları arasında pozitif bir ilişki ortaya konulmuştur. Bu ilişki pelvik tabanda konstipasyonla indüklenen progresif nöropatiye bağlanmıştır. Bu nedenle, konstipasyonun AAM konservatif tedavisinin bir parçası olması gerektiği ve multimodal tedavilere gereksinim olduğu belirtilmiştir (25).

AAM'nin ikinci basamak tedavisinde medikal tedaviler yer almaktadır. Medikal tedavide amaç; detrüsör aktivitesini azaltmak, istemsiz kasılmaları engellemek, mesane kompliyans ve kapasitesini arttırmaktır. Bunun için hedef alınacak yapılar, mesane düz kası (detrüsör), efferent (motor) sinirler, afferent (duysal) sinirler ve santral sinir sistemidir (26).

AAM medikal tedavisinde antimuskarinik ajanlar, iyon kanallarına yönelik tedaviler, karışık etkili ilaçlar, alfa ve beta adrenoseptör blokerleri, prostaglandin sentetaz ve fosfodiesteraz inhibitörleri, antidepressif ajanlar ile desmopressin gibi tedaviler kullanılmaktadır (27).

Antimuskarinik ajanlar, uzun yıllardır AAM tanısında altın standart yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Asetilkolin hem muskarinik hem de nikotinik reseptörleri uyarır. Antimuskarinik ajanlar, muskarinik reseptörleri seçici biçimde bloke ederler ve hali hazırda AAM tedavisini temelini oluştururlar (28).

İlaçların AAM üzerindeki etkisi, aktive edilen kolinerjik (parasempatik) sinirlerden salgılanan asetilkolin tarafından uyarılan ve detrusor kası üzerinde bulunan muskarinik reseptörleri bloke etmeleri yoluyla gerçekleşir. Böylelikle mesanenin kasılma yetisini azaltırlar (29).

Antimuskarinik ilaçlar, genelde üçüncül veya dördüncül aminler olarak sınıflandırılabilirler. Üçüncül bileşikler, genelde dördüncülere oranla daha fazla lipofilisiteye ve moleküler yüklülüğe sahip olmak üzere, lipofilisite, moleküler yüklülük ve hatta moleküler boyutları bakımından birbirlerinden farklılık gösterirler. Atropin, darifenasin, fosoterodin, oksibutinin, propiverin, solifenasin ve tolterodin tersiyer aminlerdir. Yüksek lipofilisite, küçük moleküler boyut ve daha düşük yüklülük, kan beyin bariyerlerini geçme ihtimallerini arttırır, fakat bu ilaçlardan bazıları için bu durum merkezi sinir sisteminden P glikoprotein ile taşınmaları sayesinde geçerliliğini yitirir. Propantelin ve trospiyum gibi dördüncül amonyum bileşikleri çok iyi emilmezler, bir kısmı merkezi sinir sistemine geçer ancak merkezi sinir sistemi yan etkileri düşük insidans göstermektedir (30).

Solifenasin süksinat günde tek doz kullanılan, gastrointestinal sistemden emilen ve bazı hayvan modellerinde mesane selektivitesi gösteren tersiyer amin yapısında antimuskarinik bir ilaçtır. Yarılanma ömrü ortalama 50 saattir.

Chapple ve arkadaşları randomize olarak 225 hastaya 4 farklı dozda solifenasin (2,5-5-10-20 mg), hızlı salınımlı tolterodin ve plasebo vererek yaptıkları çalışmada; 5-10-20 mg solifenasin kullanan hastalarda idrara gitme sıklığında plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmesine rağmen 2.5 mg solifenasin ve tolterodin kullananlarda bu etki gözlenmemiştir. Yine 5 ve 10 mg solifenasin ile yapılan başka bir çalışmada urge inkontinans, total inkontinans ve acil idrara çıkma isteği epizodlarında plaseboya göre anlamlı azalma görülürken tolterodinde görülmemiştir. Bu ajanlarla tedavide işenen idrar miktarında ve işeme sıklığında iyileşmeler görülmüştür (31).

Antikolinerjik ilaçlar, dar açılı glokom, idrar retansiyonu ya da detrüsör yetmezliği, intestinal obstruksiyon, Myastenia gravis ve aritmileri olan hastalarda kontrendikedir. Antikolinerjik ilaçlarla ilgili en sık raporlanan yan etkiler; ağız kuruluğu, kabızlık, baş ağrısı ve bulanık görmedir.

AAM'nin üçüncü basamak tedavisinde ise intradetrusur botulinum toksini enjeksiyonu, mesanenin duysal uyarımının azaltılmasına yönelik olarak kapsaisin ve resiniferatoksin, sakral nöromodülasyon, ürodinamik biyofeedback gibi seçenekler bulunmaktadır. İlk üç basamak tedaviden fayda görmeyen hastalarda cerrahi tedavi seçeneği gündeme gelmektedir.

2.3. PUPİLLOMETRİ

Otomatize pupillometri sistemleri yakın kızılötesi aydınlatma ve tam karanlıkta bile binoküler pupil ölçümlerine izin veren yüksek çözünürlüklü bir kamera (940 nm) ile donatılmıştır. Bu sistem parlaklık ve renk de dahil olmak üzere stimülasyon parametrelerinin hassas bir kontrolünü sağlar.

Ölçümün tam pupilden alındığını ve doğruluğunu görüntüden anlamak mümkündür. Alınan görüntüler kaydedilebilir ve yazdırılabilir.

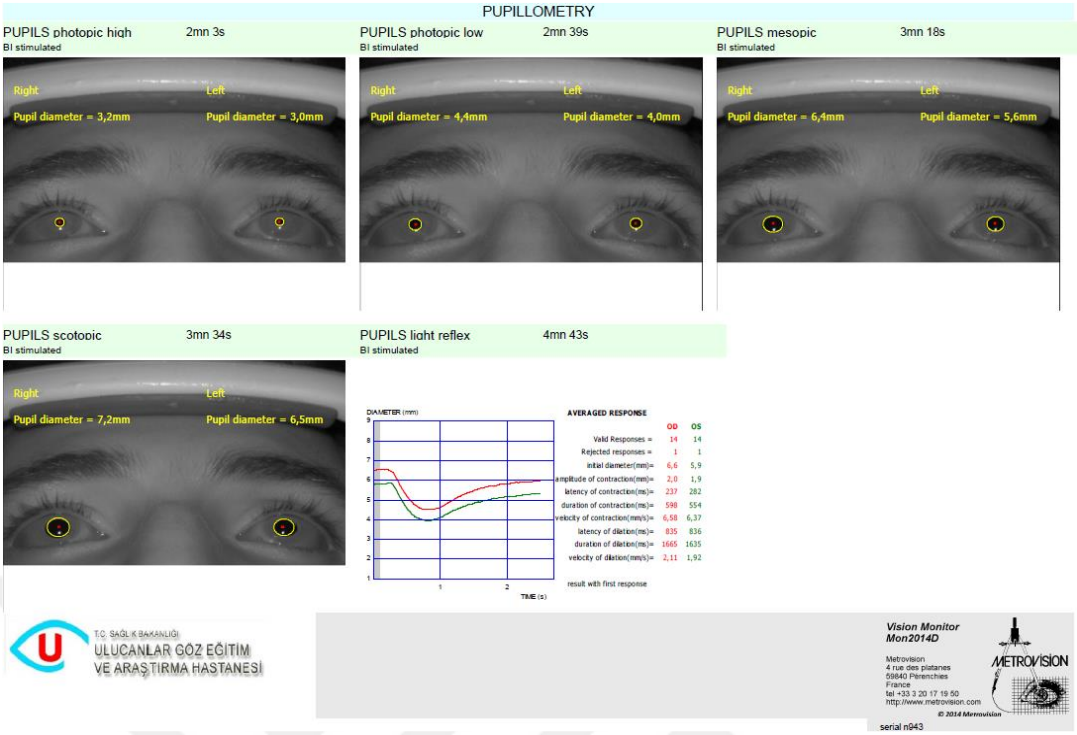
Bu sistem statik ve dinamik pupillometri olmak üzere iki basamaktan oluşmaktadır. Statik pupillometride farklı aydınlatma seviyelerinde pupilla çapının doğru ölçümü gerçekleştirilmektedir. Bu aydınlatma seviyeleri:

- Yüksek fotopik (100 cd/m2)
- Düşük fotopik (10 cd/m2)
- Mezopik (1 cd/m2)
- Skotopik (0,1 cd/m2) olmak üzere dört farklı şiddette aydınlatma seviyesinden oluşur.

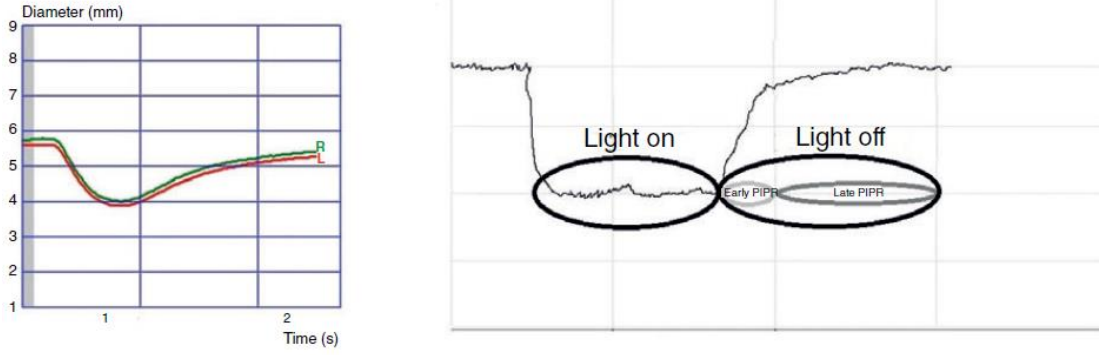
Dinamik pupillometri basamağında ise her iki gözün görüntüleri gerçek zamanlı olarak elde edilir ve işlenir. Bu işlem saniyede 30 görüntü (standart) veya 200 görüntü (hızlı kamera seçeneği ile) hızındadır.

Karanlıkta, beş dakikalık karanlık uyumundan sonra 90 saniye süreyle dinamik pupillometri ölçümleri elde edilir. Katılımcılardan beyaz ışık flaşları (stimülasyon ON zamanı 200 ms, stimülasyon OFF zamanı 3300 ms; toplam parlaklık 100 cd/m2; toplam yoğunluk 20 lux) kullanılarak ölçüm alınır. Her iki gözün görüntüleri gerçek zamanlı olarak elde edilir ve işlenir(30 görüntü/sn). Luminans çıkışı bir Minolta LS100 luminans ölçer kullanılarak ölçülür. Ardışık görsel uyaranlara ortalama yanıt (ışık yanıp söner) aşağıdaki parametrelerle ölçülür:

- Dinlenim çapı
- Pupil kontraksiyon amplitüdü
- Pupil kontraksiyon latansı
- Pupil kontraksiyon süresi
- Pupil kontraksiyon hızı
- Pupil dilatasyon latansı
- Pupil dilatasyon süresi
- Pupil dilatasyon hızı



Şekil 5. Statik ve dinamik pupillometri parametrelerinin yer aldığı pupillometri çıktısı



Şekil 6. Solda dinamik pupil yanıtlarının sağ (R) ve sol (L) göz için eş zamanlı yanıt eğrisi izlenmektedir. Sağda ise stimülasyon protokolünü ve pupiller yanıt profilinin şeması izlenmektedir. Y ekseninde pupil çapı x ekseninde ise saniye cinsinden zaman belirtilmiştir.

(Early PIPR:erken post illüminasyon pupil yanıtı Late PIPR: Geç post illüminasyon pupil yanıtı)

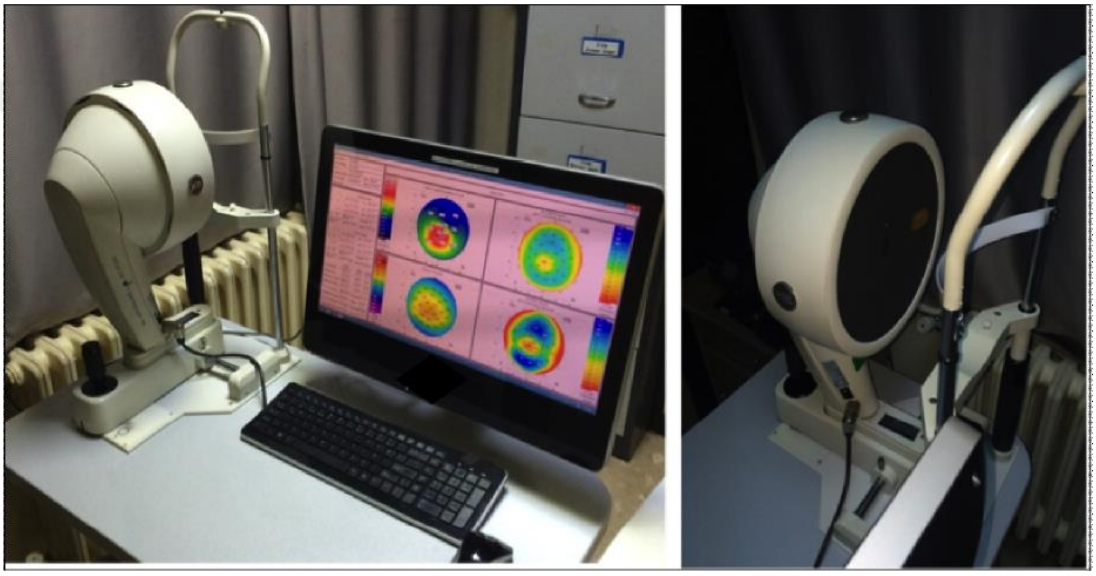
2.4. SCHEİMPFLUG KORNEAL GÖRÜNTÜLEME (PENTACAM HR) YÖNTEMİ

Günümüzde korneal topografik görüntülemede kullanılan ve farklı çalışma yöntemleri olan birçok cihaz geliştirilmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri arasında en popüler olan Scheimpflug görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem ilk kez 1904'te Yüzbaşı Theodore Scheimpflug tarafından askeri amaçlı kullanım için geliştirilmiş fotoğrafik bir tekniktir. 1970'lerde Hockwin ve ark. tarafından katarakt yoğunluğunu değerlendirebilmek amacıyla Scheimpflug kamera olarak göz muayenesinde kullanılmaya başlanmıştır. Scheimpflug görüntüleme yöntemi kullanarak çalışan Pentacam HR, 475 nm'lik mavi LED ışık kullanan ve fotoğraf çekimi için 1,45 megapixel kamerası bulunan noninvaziv non-kontakt ön segment görüntüleme cihazıdır. Göz optik aksı etrafında 180º dönerek görüntü alır (32,33). Bu cihaz ön segmentin görüntüsünü iki saniye gibi kısa sürede 12-50 fotoğraf çekimi ile alır ve 138.000 elevasyon noktası ölçebilir. Toplanan bu slit görüntülerle üç boyutlu görüntü oluşturulur. İkinci bir kamera ise, göz hareketlerini yakalar ve uygun düzeltmeler yapar. Scheimpflug korneal görüntüleme (Pentacam HR) cihazı güvenilir, tekrarlanabilir ölçümlere imkan veren bir cihazdır (34). Görüntüleme esnasında hasta başını ve çenesini sabit tutar, her iki gözü açık olarak oturur. Ölçüm yapılacak gözünü hedefe fikse etmelidir. Bu sırada çekimi yapan kişi makinanın işaretlediği pupil kenarını ve kornea apeksini bilgisayar ekranında izleyip görüntüyü santralize eder. Bazı haritaları elde etmek için pupil dilatasyonu gerekebilir. Scheimpflug görüntü, kornea ön yüzeyi ve lens arka yüzeyindeki alanın bir resmidir.

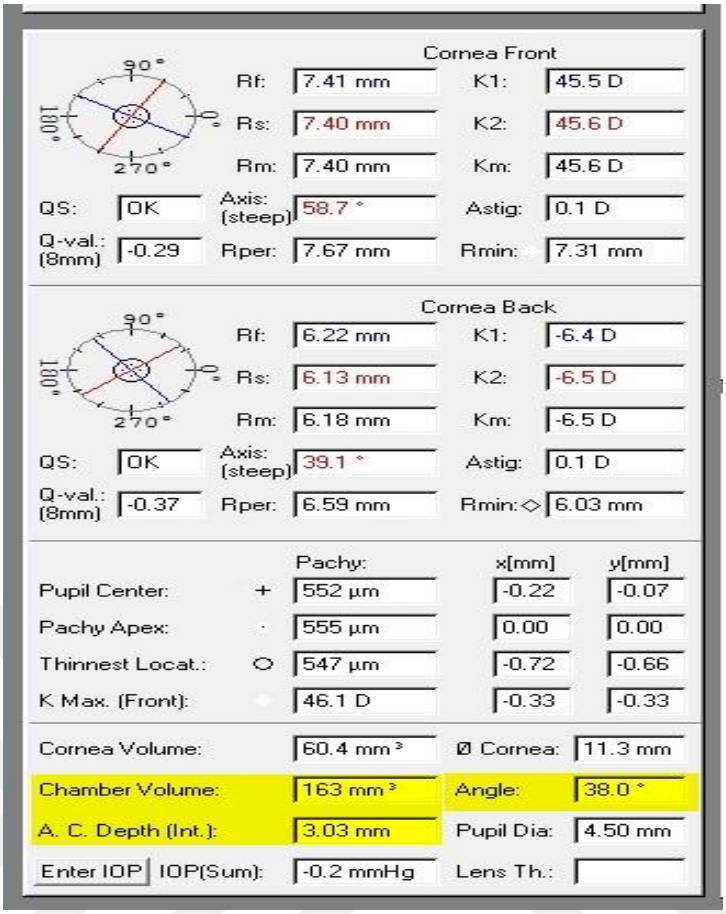
Scheimpflug korneal görüntüleme (Pentacam HR) ile elde edilen en önemli haritalar :

• Ön ve arka kornea topografisi
• Kornea kalınlık haritası
• Kornea tanjansiyel, aksiyel ve sagittal kurvatür haritaları
• Keratometrik ve refraktif güç farklılık haritaları
• Ön kamara açısı ve derinliği
• Kornea wavefront ve aberasyonlar haritası
• Lens yoğunluğu ve kalınlığı

Scheimpflug korneal görüntüleme cihazı ile kornea dansitesi (KD), kornea hacmi (KH), lens dansitesi (LD), ön kamara derinliği (ÖKD), ön kamara volümü (ÖKV), ön kamara açısı (ÖKA) ve santral korneal kalınlık (SKK) gibi değerler etkili bir biçimde hesaplanmakta, kullanıcıya kolaylıklar sağlayan haritalar ve grafikler oluşturulmaktadır. Cihaz ön kamara derinliğini (ÖKD) santralde, kornea arka yüzeyi ve lens ön yüzeyi arasındaki mesafeyi ölçerek hesaplar. Ön kamara volümü (ÖKV) ve ön kamara açısı (ÖKA) glokom hastalarının takibinde ve katarakt hastalarının preoperatif değerlendirilmesinde kullanılabilen parametrelerdir.



Şekil 7. Pentacam HR Scheimpflug korneal görüntüleme sistemi



Şekil 8. Pentacam HR cihazında ön segment parametreleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif klinik bir çalışma olarak dizayn edildi. Aralık 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında AAM tanısı almış ve oral 5 mg solifenasin süksinat (Kinzy 5mg Abdi İbrahim İlaç,Türkiye) tedavisi öncesinde bu tedaviye engel bir durumun olup olmadığının tespiti amacıyla Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesine yönlendirilen 40 hastanın 40 gözü çalışma grubu olarak alındı. Herhangi bir sistemik veya oküler rahatsızlığı bulunmayan sağlıklı 40 kişinin 40 gözü ise kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya tüm katılımcıların sağ gözü dahil edildi. Çalışma öncesinde tüm hastalara sözlü ve yazılı açıklama yapıldı ve tüm hastalardan yazılı onam alındı. Helsinki Bildirgesi'ne uygun olacak şekilde tasarlanan çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında AAM tanısı almış ve oral 5 mg Solifenasin Süksinat başlanması planlanan ve tedaviye engel bir durumun olup olmadığının tespiti amacıyla tarafımıza yönlendirilen hastalar "AAM Grubu" olarak; oküler ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan hastalar da "Kontrol Grubu" olarak dahil edildi. Göz içi cerrahi geçiren hastalar, penetran ve/veya künt göz travması öyküsü olan olgular, pupili ve/veya iris mekaniğini etkileyebilecek topikal ve/veya sistemik ilaç (alfa blokör, antikolinerjik, sempatomimetik vs) kullanım öyküsü olan olgular, üveit, glokom, psödoeksfoliyasyon sendromu gibi oküler hastalık öyküsü olan olgular, pupilla dinamiğini etkileme olasılığı bulunan diyabetes mellitus ve nörolojik hastalıklar gibi sistemik komorbiditesi olan olgular, pupilla anomalisi, anizokori olan olgular, uygulamada tahammülsüzlük yaşayanlar çalışma dışı bırakıldı. Sigara pupil çapına etki edebildiği için sigara kullanım öyküsü olan olgular da çalışma dışı bırakıldı (34) . Yine van Herick metoduyla ön kamara derinliği değerlendirilerek açı kapanması ihtimali olan Grade I ve II olan olgular da çalışma dışı bırakıldı.

3.2. UYGULAMA VE DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar, detaylı oftalmolojik muayeneye tabi tutuldu. Huvitz HRK–7000A (Huvitz Co. Ltd. Kore) ile otorefraktometre ölçümleri yapıldı ve sferik eşdeğerleri hesaplandı. Katılımcıların her iki göz için en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) belirlendi ve uzak görme için Snellen eşeli kullanıldı. Topcon CT–800 (Tokyo Optical 20 Co. Ltd. Japonya) non-kontakt tonometri-pakimetri ile göz içi basınçları ve pakimetri değerleri ölçüldü ve düzeltilmiş göz içi basınç değerleri kaydedildi. Topcon SL–3G (Tokyo Optical Co. Ltd. Japonya) cihazı ile ön segment ve 90 D (Volk Optical, Inc, ABD) mercek ile arka segment yapıları incelendi. Çalışma grubundaki olgulara ilaç kullanımına başlanmadan önce ve ilaç kullanımının birinci ayında; kontrol grubuna da çalışma grubuna benzer şekilde başlangıçta ve birinci ayda Scheimpflug korneal görüntüleme cihazı (Pentacam HR, Wetzlar, Almanya) ile ön kamara açısı, ön kamara derinliği ve ön kamara volümü ölçüldü. Pupillometri cihazı (Monpack One Metrovision, France) ile de statik ve dinamik pupillometri değerleri ölçülüp kaydedildi.

Tüm pupillometri ölçümleri aynı klinisyen tarafından ve aynı otomatize pupillometri sistemi kullanılarak yapıldı. Uygulama öncesinde herhangi bir kontakt oküler muayene veya pupiller dilatasyon yapılmadı. Kantitatif pupillometri sistemi klinisyenin tam karanlıkta binoküler pupillalardan ölçüm almasına ve stimülasyon parametrelerinin kesin kontrolünü sağlamasına olanak sağlayacak şekilde yakın kızılötesi aydınlatma ve yüksek çözünürlüklü kamera (880 nm) ile donatılmıştı. Kırmızı (632 nm), yeşil (523 nm) ve mavi (465 nm) ışık yayan diyot kaynaklarını birleştiren tam alan bir arka ışıktan elde edilen beyaz uyaran kullanıldı. Bu sistem, klinisyenin hem statik hem de dinamik pupillometri ölçümlerini almasına ve pupil büyüklüğünün 0.1 mm'ye kadar doğru ölçümlerini yapmasına olanak sağlamaktaydı (6). Her bir olgudan üç ardışık ölçüm alındı ve bu ölçümlerin ortalaması veri analizi için kullanıldı. Klinisyen ve/veya çekim kaynaklı hataları en aza indirmek için yalnızca yüksek kalitede görüntüler çalışmaya dahil edildi. Sirkadyan ritmin pupiller yanıt üzerindeki etkisini en aza indirmek için, tüm pupiller ölçümler aynı saat aralığında (10: 00-12: 00) ve aynı çevre koşullarında gerçekleştirildi (35). Ölçüm esnasında fiksasyon stabilitesini kontrol etmek için, uyaranlar sunulurken, katılımcıların test alanının merkezinde bir hedefe sabitlenmesi istendi. Ayrıca göz hareketleri optik sistemin

merkezi sabitleme ekseninin ve kızılötesi kamera düzleminin beş derecelik alanı içinde olan pupil kayıtları veri analizine dahil edildi. Otomatik statik ve dinamik pupillometri ölçümü için cihazın tescilli analiz yazılımı kullanıldı. Bu yazılım, katılımcıların pupil kontürünü görseller üzerinde otomatik olarak çizerek ölçümlerin doğru ve kontrollü aydınlatma koşullarında alınmasını sağladı. Daha sonra yazılım aşağıdaki parametrelerin otomatik olarak ölçülmesiyle ardışık görsel uyaranlara zamansal ve ortalama cevabın bir analizini gerçekleştirdi:

- Pupil kontraksiyonu ve dilatasyonunun latansı ve süresi (ms)
- Başlangıç, minimum, maksimum ve ortalama pupil çapı değerleri (mm)
- Kontraksiyon amplitüdü (mm)
- Pupilin kontraksiyon ve dilatasyon hızı (velocity, mm/s).

Statik pupillometri ölçümleri skotopik (0.1 cd/m2), mezopik (1 cd/m2), düşük fotopik (10 cd/m2) ve yüksek fotopik (100 cd/m2) olmak üzere dört farklı şiddetteki aydınlatma ortamında ölçüldü ve ölçümler skotopik pupil çapı (SPÇ), mezopik pupil çapı (MPÇ), düşük fotopik pupil çapı (DFPÇ) ve yüksek fotopik pupil çapı (YFPÇ) olarak kaydedildi. Karanlıkta, beş dakikalık karanlık uyumundan sonra 90 saniye süreyle dinamik pupillometri ölçümleri elde edildi. Katılımcılardan beyaz ışık flaşları (stimülasyon ON zamanı 200 ms, stimülasyon OFF zamanı 3300 ms; toplam parlaklık 100 cd/m2; toplam yoğunluk 20 lux) kullanılarak ölçüm alındı. Her iki gözün görüntüleri gerçek zamanlı olarak elde edildi ve işlendi (30 görüntü/sn). Luminans çıkışı bir Minolta LS100 luminans ölçer kullanılarak ölçüldü. Ardışık görsel uyaranlara (yanıp sönen flaşlar) verilen ortalama cevap, aşağıdaki parametreler kullanılarak ölçüldü:

- Dinlenim çapı
- Pupil kontraksiyon amplitüdü
- Pupil kontraksiyon latansı
- Pupil kontraksiyon süresi
- Pupil kontraksiyon hızı
- Pupil dilatasyon latansı
- Pupil dilatasyon süresi
- Pupil dilatasyon hızı

Scheimpflug görüntüleme ile veri toplama Scheimpflug korneal görüntüleme (Pentacam HR) cihazı ile yapıldı. Ölçümler cihazı kullanmak üzere eğitim almış, hastaların tanısını bilmeyen bir teknisyen tarafından gerçekleştirildi. İşlem sırasında yansımaların önlenmesi için karanlık ortam şartları sağlandı. Hastalardan oturur pozisyonda iken başlarını çeneliğe yerleştirmeleri ve cihaz ortasında bulunan sabitleme ışığına bakmaları istendi. Teknisyen cihazın monitöründeki gerçek zamanlı görüntü ile gözü ortalayacak şekilde sabitledikten sonra cihazın pupil sınırlarını ve santralini belirlemesiyle sistem otomatik olarak 2 saniye içerisinde 50 adet görüntüyü dönen bir Scheimpflug kamera yardımıyla kaydetti. Teknisyen bağımlı hata oranını azaltmak için otomatik hareket modu kullanıldı. Otomatik hareket modunda cihaz otomatik olarak korneal apekse göre doğru fokus ve işaretleme yaptıktan sonra görüntülemeler gerçekleştirildi. Görüntü kalitesi %95 ve üzerinde olan ölçümler analiz için uygun kabul edildi. Ölçüm sonunda ÖKA, ÖKD, ÖKV verileri her bir olgu için kaydedildi.

3.3. TEST GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

AAM tanısıyla oral solifenasin süksinat başlanması planlanan hastalar "AAM grubu" olarak sağlıklı gönüllüler ise "Kontrol grubu" olarak adlandırıldı. Çalışma grubunda hastalardan ilaç başlanmadan önce ve ilaç kullanımının birinci ayında Scheimpflug korneal görüntüleme ve pupillometri ölçümleri yapıldı. Kontrol grubunda ise katılımcılara başlangıçta ve bir ay sonra Scheimpflug korneal görüntüleme ve pupillometri ölçümleri yapıldı. Bu yolla bu cihazların bir aylık süre içinde zamansal varyasyon gösterip göstermediğinin de saptanması amaçlandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL) aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi / Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki

bağımsız grup arasında Mann-Whitney U testi, iki bağımlı grup arasında ise Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Normal dağılma uyduğu saptanan değişkenler için ise iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T testi, iki bağımlı grup arasında ise Eşleştirilmiş Örneklem T testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında AAM nedeniyle oral solifenasin süksinat kullanan 40 hastanın 40 gözü ve ilaç kullanmayan sağlıklı 40 bireyin 40 gözü olmak üzere toplam 80 göz incelendi. AAM tanılı hastalar "AAM grubu", sağlıklı bireyler ise "Kontrol grubu" olarak kabul edildi. Gruplar arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

AAM nedeniyle oral antikolinerjik ilaç kullanan hastalarla sağlıklı kontroller arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu (P=0.24) ancak cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. AAM Grubunda yer alanlar içinde kadınların yüzdesi sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti (P=0.003) (**Tablo 1**).

Tablo 1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	AAM Grubu (n=40)	**Kontrol Grubu (n=40)**	**p**
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	52.7±12.3 (31-72)	50.1±7.8 (30-69)	0.124[a]
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	35 (87.5)	23 (57.5)	**0.003[b]**
Erkek	5 (12.5)	17(42.5)	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Student's T testi, [b]Pearson Ki-Kare Testi

Tedavi öncesinde AAM ve kontrol grubu arasındaki pupillometri ölçümlerinin ve ön kamara parametrelerinin dağılımı Tablo 2 ve Tablo 3'de detaylı olarak sunulmuştur.

Tedavi öncesinde AAM grubundaki statik pupillometri değerlerinden düşük fotopik ve yüksek fotopik pupil çapı değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti (P=0.016 ve P<0.001). Dinamik parametrelerden pupil kontraksiyon süresi, pupil dilatasyon latansı, pupil dilatasyon hızı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (Sırasıyla P<0.001, P=0.001, P<0.001). Yine dinamik parametrelerden pupil kontraksiyon hızı ve pupil dilatasyon süresi kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu (Sırasıyla P= 0.024, P<0.001) (**Tablo 2**).

Tedavi öncesinde AAM ve kontrol grubu arasındaki ön kamara parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (tüm değerler için P>0.05) (**Tablo 3**).

Tablo 2. Çalışma grupları arasında *tedavi öncesi* statik ve dinamik pupillometri ölçümlerinin dağılımı

TEDAVİ ÖNCESİ	**AAM Grubu (n=40)**	**Kontrol Grubu (n=40)**	**p**
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Skotopic PÇ (mm)	6.04±0.79 (3.8-8.0)	6.13±0.72 (4.5-7.5)	*0.628*[a]
Mezopik PÇ (mm)	4.58±0.67 (3.2-5.8)	4.62±0.92 (3.0-6.8)	*0.802*[b]
Düşük Fotopik PÇ (mm)	3.58±0.41 (2.8-4.8)	3.39±0.51 (2.4-4.8)	***0.016***[b]
Yüksek Fotopik PÇ (mm)	3.14±0.40 (2.2-4.3)	2.78±0.35 (2.1-3.6)	***<0.001***[b]
Dinlenim Çapı (mm)	5.46±0.67 (4.1-6.7)	5.39±0.80 (3.9-7.2)	*0.633*[b]
Pupil kontraksiyon amplitüdü (mm)	1.64±0.38 (0.3-2.2)	1.74±0.27 (1.3-2.4)	*0.513*[b]
Pupil kontraksiyon latansı (ms)	257.0±48.6 (138-327)	261.8±38.8 (111-301)	*0.969*[b]
Pupil kontraksiyon süresi (ms)	704.1±166.0 (415-1284)	594.9±61.6 (422-753)	***<0.001***[b]
Pupil kontraksiyon hızı (mm/s)	5.01±1.27 (2.57-8.85)	5.55±0.78 (4.25-7.61)	***0.024***[a]
Pupil dilatasyon latansı (ms)	930.6±124.9 (701-1300)	854.2±57.6 (696-967)	***0.001***[b]
Pupil dilatasyon süresi (ms)	1490.1±223.3 (432-1763)	1621.1±68.9 (1463-1804)	***<0.001***[b]
Pupil dilatasyon hızı (mm/s)	2.63±1.10 (1.41-7.95)	1.92±0.36 (1.33-3.06)	***<0.001***[b]

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Student's T testi; [b]Mann-Whitney U Testi PÇ:Pupil Çapı

Tablo 3. Çalışma grupları arasında *tedavi öncesinde* ön kamara parametrelerinin dağılımı

TEDAVİ ÖNCESİ	**AAM (n=40)**	**Kontrol (n=40)**	**p[a]**
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Ön kamara açısı (º)	31.9±5.2 (19.7-40.6)	32.3±6.0 (22.3-49.2)	*0.900*
Ön kamara volümü (mm3)	135.3±29.9 (71-201)	143.6±31.2 (85-212)	*0.329*
Ön kamara derinliği (mm)	2.61±0.37 (1.39-3.40)	2.71±0.32 (2.22-3.60)	*0.384*

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Mann-Whitney U Testi

AAM grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası statik ve dinamik pupillometri ölçümleri ile ön kamara parametrelerinin dağılımı Tablo 4 ve Tablo 5'de detaylı olarak gösterilmiştir.

AAM nedeniyle oral antikolinerjik ilaç kullanan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. aydaki statik değerlerden skotopik ve mezopik pupil çaplarında istatiksel olarak anlamlı bir artış saptandı (Sırasıyla P=0.042 ve P=0.031). Düşük fotopik ve yüksek fotopik pupil çaplarında da tedavi öncesine kıyasla birinci ayda artış saptanmakla beraber bu artış istatiksel anlamlı değildi (Sırasıyla P=0.123 ve P=0.156). Dinamik pupillometrik değerlerden ise pupil kontraksiyon latansı anlamlı olarak artarken, pupil dilatasyon hızı anlamlı olarak azalmıştı (Sırasıyla P=0.003 ve P<0.001). Diğer dinamik parametrelerde anlamlı bir değişim saptanmadı (Tüm değerler için P>0.05) (**Tablo 4**).

Tablo 4. AAM grubunda tedavi öncesi ve sonrası statik ve dinamik pupillometri değerlerinin dağılımı

AAM Grubu (n=40)	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sonrası**	**p**
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Skotopic PÇ (mm)	6.04±0.79 (3.8-8.0)	6.18±0.86 (3.3-8.0)	**0.042[a]**
Mezopik PÇ (mm)	4.58±0.67 (3.2-5.8)	4.77±0.79 (3.5-6.4)	**0.031[b]**
Düşük Fotopik PÇ (mm)	3.58±0.41 (2.8-4.8)	3.69±0.51 (2.9-5.0)	0.123[b]
Yüksek Fotopik PÇ (mm)	3.14±0.40 (2.2-4.3)	3.20±0.44 (2.3-4.4)	0.156[b]
Dinlenim Çapı (mm)	5.46±0.67 (4.1-6.7)	5.39±0.68 (3.3-7.1)	0.306[a]
Pupil kontraksiyon amplitüdü (% of baseline)	1.64±0.38 (0.3-2.2)	1.64±0.40 (0.1-2.4)	0.510[b]
Pupil kontraksiyon latansı (ms)	257.0±48.6 (138-327)	275.8±59.2 (149-501)	**0.003[b]**
Pupil kontraksiyon süresi (ms)	704.1±166.0 (415-1284)	681.7±134.4 (434-1005)	0.989[b]
Pupil kontraksiyon hızı (mm/s)	5.01±1.27 (2.57-8.85)	5.10±1.43 (0.37-8.76)	0.452[a]
Pupil dilatasyon latansı (ms)	930.6±124.9 (701-1300)	934.7±89.9 (785-1106)	0.781[a]
Pupil dilatasyon süresi (ms)	1490.1±223.3 (432-1763)	1532.2±126.2 (1235-1699)	0.225[b]
Pupil dilatasyon hızı (mm/s)	2.63±1.10 (1.41-7.95)	2.37±1.16 (0.57-7.96)	**<0.001[b]**

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Eşleştirilmiş Örneklem T testi; [b]Wilcoxon İşaretli Sıralar testi PÇ:Pupil Çapı

AAM grubunda tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasında ön kamara açısı, derinliği ve volümünde anlamlı bir değişim saptanmadı (Tüm değerler için P>0.05) (**Tablo 5**).

Tablo 5. AAM Grubunda tedavi öncesi ve sonrası ön kamara parametrelerinin dağılımı

AAM Grubu (n=40)	**Tedavi Öncesi**	**Tedavi Sonrası**	**p[a]**
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Ön kamara açısı (°)	31.9±5.2 (19.7-40.6)	31.2±4.9 (20.9-41.4)	0.065
Ön kamara volümü (mm3)	135.3±29.9 (71-201)	134.8±29.8 (72-200)	0.666
Ön kamara derinliği (mm)	2.61±0.37 (1.39-3.40)	2.64±0.32 (1.91-3.35)	0.332

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Eşleştirilmiş Örneklem T testi

Kontrol grubunda başlangıç ve 1. ay statik ve dinamik pupillometri ölçümleri ile ön kamara parametrelerinin yanıtlarının dağılımı Tablo 6 ve Tablo 7'de gösterilmiştir.

Kontrol grubunda başlangıça kıyasla 1. aydaki hem statik ve dinamik pupillometri değerlerinde hem de Scheimpflug korneal görüntüleme ile ölçülen ön kamara parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı (Tüm değerler için P>0.05) (**Tablo 6 ve 7)**.

Tablo 6. Kontrol grubunda başlangıç ve 1. ay statik ve dinamik pupillometri sonuçlarının dağılımı

KONTROL (n=40)	**Başlangıç**	**1. Ay**	**p**
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Skotopic PÇ (mm)	6.13±0.72 (4.5-7.5)	6.00±0.79 (4.1-7.5)	0.056[a]
Mezopik PÇ (mm)	4.62±0.92 (3.0-6.8)	4.66±0.96 (3.0-6.7)	0.089[b]
Düşük Fotopik PÇ (mm)	3.39±0.51 (2.4-4.8)	3.33±0.57 (2.4-4.9)	0.098[b]
Yüksek Fotopik PÇ (mm)	2.78±0.35 (2.1-3.6)	2.76±0.37 (2.1-3.5)	0.589[b]
Dinlenim Çapı (mm)	5.39±0.80 (3.9-7.2)	5.32±0.90 (3.2-7.0)	0.063[b]
Pupil kontraksiyon amplitüdü (% of baseline)	1.74±0.27 (1.3-2.4)	1.69±0.30 (1.1-2.4)	0.413[b]
Pupil kontraksiyon latansı (ms)	261.8±38.8 (111-301)	267.1±26.3 (179-305)	0.993[b]
Pupil kontraksiyon süresi (ms)	594.9±61.6 (422-753)	594.2±62.6 (456-753)	0.985[b]
Pupil kontraksiyon hızı (mm/s)	5.55±0.78 (4.25-7.61)	5.49±0.79 (3.72-7.62)	0.383[a]
Pupil dilatasyon latansı (ms)	854.2±57.6 (696-967)	858.8±63.4 (728-968)	0.466[b]
Pupil dilatasyon süresi (ms)	1621.1±68.9 (1463-1804)	1601.0±87.1 (1280-1737)	0.112[b]
Pupil dilatasyon hızı (mm/s)	1.92±0.36 (1.33-3.06)	1.94±0.40 (1.19-3.05)	0.566[a]

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Eşleştirilmiş Örneklem T testi; [b]Wilcoxon İşaretli Sıralar testi PÇ:Pupil Çapı

Tablo 7. Kontrol grubunda başlangıç ve 1. ay ön kamara parametrelerinin dağılımı

KONTROL (n=40)	**Başlangıç**	**1. Ay**	**p**
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Ön kamara açısı (º)	32.3±6.0 (22.3-49.2)	32.8±5.8 (22.6-49.0)	0.164[b]
Ön kamara volümü (mm3)	143.6±31.2 (85-212)	143.0±31.0 (88-210)	0.704[b]
Ön kamara derinliği (mm)	2.71±0.32 (2.22-3.60)	2.71±0.33 (2.20-3.58)	0.659[b]

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Eşleştirilmiş Örneklem T testi; [b]Wilcoxon İşaretli Sıralar testi

Araştırmada yer alan AAM grubunun % 87.5'i kadın olduğu için sadece kadın bireylerin kendi içinde pupillometri ve ön segment parametreleri ayrıca analiz edildi. Kadınlarda çalışma gruplarının kendi içinde ve çalışma grupları arasında pupil ve ön kamara parametreleri ölçümlerinin dağılımı **Tablo 8**'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında sadece **kadın** bireyler incelendiğinde; AAM grubu ile kontrol grubu arasındaki başlangıç pupillometri değerleri arasında anlamlı farklılıklar

saptandı. AAM grubundaki düşük fotopik pupil çapı, yüksek fotopik pupil çapı, pupil kontraksiyon süresi, pupil dilatasyon latansı ve pupil dilatasyon hızı değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı (Tüm değerler için $P<0.05$). pupil kontraksiyon hızı ve pupil dilatasyon süresi değerleri ise kontrol grubundan anlamlı olarak düşük saptandı (Tüm değerler için $P<0.05$). Diğer pupillometrik değerlerde her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tüm değerler için $P>0.05$) (**Tablo 8**). Yine **kadın** bireylerde AAM grubu ile kontrol grubu arasındaki başlangıç ön kamara değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tüm değerler için $P>0.05$)

Ayrıca araştırmadaki **kadın** bireylerde AAM nedeniyle oral antikolinerjik ilaç kullanan hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. aydaki skotopik ve mezopik pupil çapı değerleri ile pupil kontraksiyon latansı değeri anlamlı olarak artarken, pupil dilatasyon hızı ve ön kamara açısı anlamlı olarak azalmıştı (Tüm değerler için $P<0.05$).

Kontrol grubundaki **kadın** bireylerde ise; başlangıca kıyasla 1. aydaki hem statik ve dinamik pupillometri değerlerinde hem de Pentacam HR ile ölçülen ön segment parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı (Tüm değerler için $P>0.05$) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Kadınlarda çalışma gruplarının kendi içinde ve çalışma grupları arasında pupillometri ve ön segment parametrelerinin dağılımı

KADIN	Çalışma Grupları	Başlangıç	1.Ay	p
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Skotopik PÇ (mm)	Hasta (n=35)	6.07±0.83 (3.8-8.0)	6.22±0.90 (3.3-8.0)	**0.039[a]**
	Kontrol (n=23)	6.29±0.70 (5.2-7.5)	6.22±0.69 (5.1-7.5)	0.203[a]
	p	*0.304[c]*	*0.994[c]*	
Mezopik PÇ (mm)	Hasta (n=35)	4.66±0.66 (3.3-5.8)	4.86±0.79 (3.5-6.4)	**0.047[a]**
	Kontrol (n=23)	4.76±1.00 (3.0-6.8)	4.64±0.97 (3.2-6.7)	0.119[b]
	p	*0.886[d]*	*0.340[c]*	
Düşük Fotopik PÇ (mm)	Hasta (n=35)	3.63±0.41 (2.8-4.8)	3.74±0.52 (2.9-5.0)	0.113[a]
	Kontrol (n=23)	3.44±0.49 (2.6-4.8)	3.40±0.54 (2.6-4.9)	0.358[b]
	p	***0.048[d]***	***0.015[d]***	
Yüksek Fotopik PÇ (mm)	Hasta (n=35)	3.17±0.41 (2.2-4.3)	3.23±0.45 (2.3-4.4)	0.155[b]
	Kontrol (n=23)	2.80±0.34 (2.1-3.4)	2.81±0.38 (2.1-3.5)	0.480[b]
	p	***0.001[d]***	***0.001[d]***	
Dinlenim Çapı (mm)	Hasta (n=35)	5.50±0.69 (4.1-6.7)	5.44±0.71 (3.3-7.1)	0.380[a]
	Kontrol (n=23)	5.54±0.81 (4.1-7.2)	5.46±0.78 (3.7-7.0)	0.180[a]
	p	*0.855[c]*	*0.889[c]*	
Pupil kontraksiyon amplitüdü (% of baseline)	Hasta (n=35)	1.67±0.38 (0.3-2.2)	1.67±0.42 (0.1-2.4)	0.784[b]
	Kontrol (n=23)	1.77±0.28 (1.4-2.4)	1.80±0.27 (1.2-2.4)	0.256[b]
	p	*0.507[d]*	*0.329[d]*	
Pupil kontraksiyon latansı (ms)	Hasta (n=35)	255.9±50.9 (138-327)	274.1±63.0 (149-501)	**0.019[b]**
	Kontrol (n=23)	260.9±31.6 (179-292)	262.8±28.6 (179-289)	0.904[b]
	p	*0.633[d]*	*0.089[d]*	
Pupil kontraksiyon süresi (ms)	Hasta (n=35)	716.4±172.0 (415-1284)	686.9±142.2 (434-1005)	0.743[b]
	Kontrol (n=23)	599.4±59.3 (494-753)	603.9±61.0 (456-753)	0.679[a]
	p	***0.001[d]***	***0.030[d]***	
Pupil kontraksiyon hızı (mm/s)	Hasta (n=35)	5.04±1.28 (1.57-8.85)	5.15±1.47 (0.37-8.76)	0.428[a]
	Kontrol (n=23)	5.66±0.84 (4.25-7.61)	5.68±0.82 (3.72-7.62)	0.781[a]
	p	***0.047[c]***	***0.117[c]***	
Pupil dilatasyon latansı (ms)	Hasta (n=35)	937.4±127.9 (701-1300)	935.3±94.0 (785-1106)	0.901[a]
	Kontrol (n=23)	855.9±57.8 (731-967)	860.4±60.9 (728-950)	0.717[b]
	p	***0.003[d]***	***0.001[c]***	
Pupil dilatasyon süresi(ms)	Hasta (n=35)	1487.1±228.9 (432-1763)	1523.3±132.2 (1235-1699)	0.270[b]
	Kontrol (n=23)	1621.7±59.5 (1471-1731)	1603.1±60.8 (1433-1692)	0.099[b]
	p	***<0.001[d]***	***0.021[d]***	
Pupil dilatasyon hızı (mm/s)	Hasta (n=35)	2.61±1.15 (1.41-7.95)	2.35±1.21 (0.57-7.96)	**<0.001[b]**
	Kontrol (n=23)	1.99±0.40 (1.44-3.06)	2.04±0.42 (1.37-3.05)	0.195[a]
	p	***0.003[d]***	*0.391[d]*	
Ön kamara açısı (º)	Hasta (n=35)	31.8±5.1 (19.7-39.6)	31.3±4.8 (20.9-37.9)	**0.006[b]**
	Kontrol (n=23)	32.2±7.2 (22.3-49.2)	32.8±7.0 (22.6-49.0)	0.061[a]
	p	*0.589[d]*	*0.685[d]*	
Ön kamara volümü (mm3)	Hasta (n=35)	136.5±29.4 (71-201)	135.1±29.3 (72-200)	0.319[a]
	Kontrol (n=23)	141.2±33.3 (85-212)	141.5±32.2 (88-210)	0.522[a]
	p	*0.571[c]*	*0.439[c]*	
Ön kamara derinliği (mm)	Hasta (n=35)	2.65±0.31 (1.99-3.40)	2.65±0.31 (1.91-3.35)	0.936[a]
	Kontrol (n=23)	2.68±0.34 (2.22-3.60)	2.68±0.34 (2.20-3.58)	0.461[a]
	p	*0.671[c]*	*0.698[c]*	

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; [a]Eşleştirilmiş Örneklem T testi; [b]Wilcoxon İşaretli Sıralar testi; [c]Student's T testi; [d]Mann-Whitney U Testi; PÇ:Pupil Çapı

5. TARTIŞMA

AAM, ICS tarafından "idrara çıkma sıklığındaki artış ve gece idrara çıkmanın sıklıkla eşlik ettiği, idrar kaçırmayla beraber veya idrar kaçırma olmaksızın ve üriner enfeksiyon veya başka bir üriner patoloji ile açıklanamayan sıkışma hali" olarak tanımlanmaktadır (4). Tedavi edilmediği zaman hastanın hayat kalitesi üzerinde olumsuz etkiye sahip AAM'nin medikal tedavisinde antikolinerjik ilaçlar uzun zamandır kullanılmaktadır (36). Muskarinik reseptörler mesane detrüsor kasının yanı sıra göz, tükrük bezleri, ve barsaklarda da bulunduğu için oral antikolinerjiklerin bazı sistemik yan etkileri mevcuttur (37). Garely ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada solifenasin süksinat ile tedavi edilen 2225 AAM hastasının %21.4'ü ağız kuruluğu, %13.3'ü konstipasyon, %3.4'ü baş ağrısı, %2.6'sı bulanık görme, %1.8'i bulantı, %2.5'i dispepsi ve %1.3'ü kuru göz semptomları tariflemiştir (5). AAM tedavisinde önemli bir yere sahip antikolinerjik ilaçların sistemik yan etkileri nedeniyle kullanımı hem hasta hem de ürolog tarafından kısıtlanabilmekte bu da bu hastaların tedaviden mahrum kalması ve dolayısıyla hayat kalitesinde bozulmayı beraberinde getirebilmektedir. Hastalara antikolinerjik tedavi başlanırken oftalmolojik açıdan risk grubundaki hastaları saptamak için bu tedavi öncesinde hastanın göz doktoruna konsülte edilmesi bir zorunluluk arz etmektedir. Oftalmoloji konsültasyonu tedavi açısından hem riskli AAM grubunun belirlenmesini (sığ ön kamara, dar ön kamara açısı) hem de tedaviye kontraendikasyon oluşturmayan hastaların saptanarak bu kişilerin gereksiz yere tedaviden mahrum kalmamasını sağlayacaktır. Antikolinerjik ilaçların teorik olarak pupiller dilatasyona bağlı ön kamara açısında daralma ve iris lens diyaframının öne yer değiştirmesi sonucunda açı kapanması glokomuna yol açabildikleri de belirtilmiştir (38,39). Yine AAM tedavisinde sık kullanılan bir başka oral ajan olan oksibutinine bağlı açı kapanması glokomu gelişimini bildiren vakalar da mevcuttur (40).

Klinik pratikte pupilla muayenesi pupillaların büyüklüğünü, şeklini, simetriyi, ışığa yanıtı ve yakın refleks yanıtının ölçümlerini içerir. Pupilla özelliklerinde meydana gelen bu değişiklikler çeşitli oküler ve nörolojik bozuklukların teşhisine yardımcı olabilmekte ve ilaç kullanımı, cerrahi veya travma öyküsü ile ilişkili olabilmektedir (41–43). Bununla birlikte, pupiller parametrelerin subjektif analizi

ortamdaki aydınlanlık düzeyi, ışık uyaranının yoğunluğu ve klinisyenin deneyimi gibi faktörlerden önemli ölçüde etkilenebilmektedir. Pupillometri cihazları kontrollü aydınlatma koşulları altında pupiller yanıtların otomatik, multipl, kantitatif ölçümlerini elde etmek için kullanılabilir. Bu sayede, ölçümlerin tekrarlanabilirliği artar, klinisyen kaynaklı hatalar en aza iner ve yalancı negatif yanıtlar azalır (6,44,45). Literatürde antikolinerjik ilaçların pupil çapına etkisini inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte bu etkiyi otomatize pupillometri sistemiyle inceleyen sadece bir çalışma bulunmaktadır (46). Bu yüzden çalışmamız bu yönüyle değerli bir çalışmadır.

Çalışmamızda AAM grubunu ve kontrol grubunu tedavi öncesinde karşılaştırdığımız zaman statik pupillometri parametrelerinden düşük ve yüksek fotopik pupil çapı değerlerini kontrol grubundan daha yüksek olarak saptadık. Yine dinamik parametrelerden pupil kontraksiyon süresi, pupil dilatasyon latansı, pupil dilatasyon hızı değerlerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulurken pupil kontraksiyon hızı ve pupil dilatasyon süresi değerlerini kontrol grubunda daha yüksek saptadık. AAM grubu ile kontrol grubu arasındaki bu pupiller yanıt farklılıkları bize AAM'nin otonom sinir sisteminin hangi tarafında olduğuna dair fikir verme olanağı sunmaktadır. Pupil kontraksiyon süresi ve pupil dilatasyon latansı değerlerinin AAM grubunda daha yüksek saptanması parasempatik etki lehine bir bulgu iken; pupil dilatasyon hızının daha yüksek saptanması ve pupil kontraksiyon hızı ile pupil dilatasyon süresi değerlerinin daha düşük saptanması sempatik etki lehine bir bulgudur. AAM patofizyolojisinde kolinerjik sistem, adrenerjik sistem ve non kolinerjik non adrenerjik sistem olmak üzere üç sistemin rol oynayabildiği belirtilmiştir (47). Çalışmamızda saptamış olduğumuz bulgular ışığında AAM'nin sadece sempatik veya sadece parasempatik tarafta olduğunu söylemek zor olsa da AAM hastalarının otonom sinir sistemi inervasyonu açısından kontrol grubuna göre anormal bir duruma sahip olduğunu ifade edebiliriz. Bir başka deyişle AAM'nin sistemik olarak iris ve siliyer cisim reseptörlerinde de etkilerinin olduğunu, iris ve pupilla kinetiğinde değişiklikler oluşturabildiğini ifade edebiliriz.

AAM nedeniyle antikolinerjik ilaç kullanan hastalarda başlangıca kıyasla 1. ayda statik pupillometri parametrelerinden skotopik ve mezopik pupil çapında artış olduğunu saptadık. Bu etki ilacın bir aylık sürede sistemik olarak iris sfinkteri ve siliyer cisimde antikolinerjik etkiler oluşturduğunun bir sonucu olarak açıklanabilir.

Dinamik pupillometri parametrelerinden ise başlangıca kıyasla 1. ayda pupil kontraksiyon latansında anlamlı artış olduğu saptanırken pupil dilatasyon hızında anlamlı azalma olduğunu saptadık. Dinamik pupiller yanıtlarda ortaya çıkan bu iki etkiyi antikolinerjik tedavinin sonucu olarak değerlendirdik. AAM grubunda birinci ayda başlangıca kıyasla ön kamara açısı, derinliği ve volümünde anlamlı bir değişim saptamadık. Ancak sadece kadın hastaların dahil edilerek yapılan istatistiksel analizde ön kamara açısında anlamlı bir azalma saptadık. Pupilla çapıdaki değişimlere bağlı olarak ön kamara derinliği ve açısının etkilendiği düşünüldüğünde statik pupilla çaplarında artış saptanmasına rağmen ön kamara açısı ve derinliğinde anlamlı bir azalma olmaması iki nedene bağlı olabilir. Birincisi hasta sayısının az olmasına bağlı olarak bu etki istatiksel anlamlı düzeyde ortaya çıkmamış olabilir. Bir diğer olasılık ise antikolierjik etki pupilla çaplarına bir artış meydana getirmekte ancak bu etki ön kamara açısı ve derinliğine etki edecek kadar bariz bir etki olmayabilir. AAM grubunu %87,5'i kadın ve %12.5'i erkek olduğu için erkekler dışlanarak yapılan istatistik analizde de benzer sonuçları elde ettik.

Göktaş AAM nedeni ile başka bir sistemik antikolinerjik olan tolterodin tedavisi başlanan hastaların başlangıç ve 4. hafta takibinde çalışmamıza benzer biçimde Scheimpflug korneal görüntüleme (Pentacam) ile hastaların ön kamara açısı, derinliği ve volümü ile pupil çapını değerlendirmiştir (48). 4. hafta sonunda başlangıca kıyasla hem ön segment parametrelerinde hem de pupil çapında anlamlı bir değişim olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada pupil çapı ölçümleri Scheimpflug korneal görüntüleme (Pentacam) sistemi ile ölçülmüştür. Ancak pupil çapının Pentacam ile ölçümünün tekrarlanabilirliği zayıftır (49) ve Pentacam sisteminde farklı aydınlatma koşullarında pupil ölçümü olanağı yoktur. Biz çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak pupil çapında artış ve dinamik pupillometrik yanıtlarda değişikler saptamakla beraber bu çalışmaya benzer biçimde ön kamara parametrelerinde anlamlı değişim olmadığını tespit ettik. Pupilla çapında saptadığımız bu farklı sonuç solifenasin süksinatın tolterodinden farklı olarak böyle bir etkisinin olmasıyla açıklanabilir. Bir diğer açıklama ise bizim kullandığımız otomatize pupillometri sisteminin pupiller yanıtların değerlendirilmesinde Pentacamla kıyasla güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği olan bir cihaz olduğu için pupiller yanıtları daha doğru bir biçimde ortaya koyduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun başlangıç ve birinci ay ölçümlerinde hem statik ve dinamik pupillometri ölçümlerinde hem de Pentacam ile ölçülen ön kamara parametrelerinde (açı, volüm, derinlik) anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Buradan hareketle kullandığımız otomatize kantitatif pupillometri sisteminin tekrarlanabilir ve güvenli bir ölçüm aracı olduğunu söyleyebiliriz. Yine aynı şekilde kullandığımız Scheimpflug korneal görüntüleme (Pentacam HR) cihazının da ön kamara açısı, derinliği ve volümünün ölçülmesinde güvenli ve tekrarlanabilir sonuç veren bir sistem olduğu sonucuna varmış olduk. Bedei ve ark da iki farklı Scheimpflug analizörünün güvenilirlik ve tekrarlanabilirliğini inceledikleri çalışmada Pentacam HR sisteminin ön kamara açısı, volümü ve derinliği parametrelerinin ölçümünde stabil ve tekrarlanabilir sonuçlar verdiğini bildirmiştir (50).

Literatürde antikolinerjik ilaçların GİB üzerine etkilerini inceleyen aşağıda bazıları belirtilmiş çok sayıda çalışmada GİB anlamlı bir değişim oluşturmadıkları saptanmıştır. Bu yüzden bu çalışmada antikolinerjik tedavinin GİB üzerindeki etkisini incelemeyi gerekli görmedik.

Şekeroğlu ve ark. yapmış olduğu çalışmada Solifenasin süksinatin GİB üzerine etkisi araştırılmış ve 1 aylık solifenasin tedavisinin GİB üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır (51).

Türkoğlu ve ark. 5mg/günlük solifenasin tedavisinin göz yaşı sekresyonu ve GİB üzerine etkisini inceledikleri çalışmada solifenasinin her iki parametre üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada antikolinerjik kullanımına bağlı en sık yan etkiler ağız kuruluğu(%21.30), konstipasyon(%15) ve bulanık görme (%8.6) olarak rapor edilmiştir (52).

Şekeroğlu ve ark. solifenasin süksinatın oküler yüzey üzerine etkisini inceledikleri çalışmada 4 haftalık solifenasin süksinat tedavisinin Schirmer I testi ve göz yaşı kırılma zamanı (GKZ) üzerine etkisinin olmadığını ancak oküler yüzey hastalık indeksi skorlarında artış olduğunu saptamışlardır (53).

Yine literatürde antikolinerjik ilaçların pupil çapına etkisinin inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Acar ve ark. AAM tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan Fesoterodin fumaratın oküler etkilerini tedavinin başlangıç 30. ve 90. gününde incelemiş ve pupil çapı, GİB ve akomodasyon amplitüdü parametrelerini analiz etmişlerdir. Bu çalışmada pupil çapı Plusoptix A09 (Plusoptix GmbH, Nuremberg,

Almanya) cihazı ile ölçülmüş ve tedavinin 30. gününde pupil çapının başlangıca göre anlamlı olarak arttığı saptanmış. 90. günde pupil çapında anlamlı bir azalma saptansa da (30. güne göre) başlangıca göre yine de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada antikolinerjik bir ajana bağlı pupil çapındaki artış bulgusu çalışmamızdaki bulgularla benzerlik göstermektedir. Yine bu çalışmada GİB'de tedavinin 30. ve 90. günlerinde anlamlı bir artış izlenmezken, akomodasyon amplitüdünde tedavinin 30. gününde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir. Bu değişikliklere rağmen hastalarda görsel şikayetlerin olmaması nedeniye bu değişimlerin klinik olarak anlamsız olduğu belirtilmiştir (54).

Chen ve ark. iki damla nonselektif antimuskarinik oftalmik solüsyonun dahi (%0.05 racanisodamine) 20 sağlıklı miyopik çocukta anlamlı pupil çapı artışına yol açtığını bildirmiştir (55).

Altan-Yaycıoğlu ve ark. (56) 52 AAM'li 52 kadın hastada iki farklı antikolinerjik ilacın (tolterodin ve oksibutinin) 28 günlük kullanımının GİB, pupil çapı ve akomodasyon amplitüdü üzerine etkisin incelemişlerdir. Bu çalışmada oksibutinin tedavisinin akomodasyon amplitüdünde düşüşe neden olurken bu düşüşün tolterodinde olmadığı bildirilmiştir. Tolterodin alan grupta 1. ay sonunda loş ışıktaki pupil çapı ölçümünde anlamlı artış saptanırken oksibutinin tedavisi alan grupta herhangi bir değişim izlenmemiştir. Parlak ışıkta yapılan pupil çapı ölçümünde ise her iki ilaç grubunda da birinci ayda anlamlı değişim saptanmamıştır. Yine bu çalışmada her iki ilaç grubunda da hem Schirmer-I testinde hem de GİB'de birinci ay sonunda anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Bu çalışmada loş ışıkta pupil çapının artışı çalışmamızın bulgularını destekler nitelikte olsa da pupilla çapı biyomikroskopun cetveli gibi sübjektif ve hataya açık bir yöntemle ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda kullanılan otomatize pupillometri sistemi ise pupilla çaplarını farklı aydınlatma koşullarında tekrarlanabilir, güvenli ve klinisyen kaynaklı hataları minimuma indirgenmiş biçimde ölçüm olanağı sunan bir sistemdir.

Aydoğmuş ve ark. (46) AAM nedeniyle solifenasin süksinat tedavisi başlanan 40 hasta ve 40 kontrol grubunda otomatize pupillometri sistemi ile pupil çaplarını incelemişlerdir. Bu çalışmada ilaç başlanmadan önce AAM'li hastalarda pupil çapını kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlar ve bu bulguyu AAM'li hastalarda artmış parasempatik tonusun bir sonucu olarak yorumlamışlardır. Yine bu çalışmada

pupil kontraksiyon süresi, pupil dilatasyon latansı, pupil kontraksiyon latansı değerleri AAM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Pupil kontraksiyon süresi ve pupil dilatasyon latansı değerlerindeki yükseklik artmış parasempatik tonus lehine yorumlanırken, pupil kontraksiyon latansındaki artışın ise parasempatik tonus artışıyla çelişen bir bulgu olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada statik pupil çapı değerlerinde tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise statik pupil çapı değerlerinde (skotopik ve mezopik pupil çapı) tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların takip süresi bir ay olduğu için antikolinerjik tedavinin pupilla ve ön kamara açısı üzerinde oluşturduğu etkilerin uzun vadedeki seyri üzerine bir yorum yapma olanağımız bulunmamaktadır. Bu etkilerin uzun takip süresince veya tedavi kesildiğinde geri dönüp dönmediğinin tespitine yönelik daha uzun soluklu araştırmalar gerekmektedir. Çalışmamızın kısa takip süresi, katılımcı sayısının nispeten az oluşu çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarındandır. Otomatize pupillometri sistemi ve Pentacam HR gibi güvenilirlik ve tekrarlanabilirliği kanıtlanmış objektif ölçüm yöntemlerinin kullanılmış olması , kontrol grubunun hem başlangıçta hem de birinci ayda ölçümlerinin bulunması çalışmamızın güçlü yanlarındandır. Yine yapmış olduğumuz bu çalışmada AAM hastalarını tedavi öncesi kontrol grubu ile karşılaştırarak AAM'nin patofizyolojisinde yer alan otonom sinir sistemi inervasyonu hakkında fikir edinme olanağı elde ettik.

6. SONUÇ

AAM hastalığının hem kendisini hem de tedavisinde kullanılan solifenasin süksinatın pupillometri ve ön segment parametreleri üzerindeki etkisini incelediğimiz çalışmamızda özetle aşağıdaki sonuçlara vardık.

1. AAM hastalarının hem statik hem de dinamik pupillometri parametrelerinde kontrol grubuna kıyasla farklılıklar saptadık. Buradan hareketle bu hastalığın patogenezindeki kolinerjik ve adrenerjik etkinin olasılıkla iris ve siliyer ciism sfinkterinde de etkisinin olduğu sonucuna vardık.
2. AAM grubunda bir aylık solifenasin süksinat tedavisinin statik pupil çaplarında artışa yol açtığını saptadık ve bu etkinin antikolinerjik tedaviye bağlı olduğunu düşünüyoruz. Yine bu tedavinin ön kamara açısı, derinliği ve volümü üzerinde istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadığını saptadık.
3. Antikolinerjik tedavi sistemik olarak gözde de etkiler oluşturmaktadır. Bu etkilerin klinik olarak bulgu verip vermediğini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Kendi çalışmamızda bu bulguların klinik açıdan hastaları etkilediğine dair bir veri elde etmedik.
4. AAM nedeniyle antikolinerjik ilaç başlanacak hastaların riskli hasta grubunun ayırt edilmesi amacıyla tedavi öncesinde göz doktoruna konsültasyonu gereklidir.
5. Bu çalışma sonucunda hem AAM hastalığının kendisinin hem de tedavide kullanılan solifenasin süksinat tedavisinin gözde fonksiyonel bir takım etkiler oluştururken (statik ve dinamik pupiller yanıtlar) yapısal anlamda herhangi bir etki oluşturmadığını (ön kamara açısı, derinliği, volümü) saptadık.

7. KAYNAKLAR

1. Nilvebrant L, Hallén B, Larsson G. Tolterodine A new bladder selective muscarinic receptor antagonist: Preclinical pharmacological and clinical data. Life Sci. 1997;60(13–14):1129–36.
2. Gil DW, Krauss HA, Bogardus AM, WoldeMussie E. Muscarinic receptor subtypes in human iris-ciliary body measured by immunoprecipitation. Investig Ophthalmol Vis Sci. 1997;38(7):1434–42.
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology. 2003;61(1):37–49.
4. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J. 2010 Jan 25;21(1):5–26.
5. Garely AD, Kaufman JM, Sand PK, Smith N, Andoh M. Symptom bother and health-related quality of life outcomes following solifenacin treatment for overactive bladder: The VESIcare open-label trial (VOLT). Clin Ther. 2006;28(11):1935–46.
6. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Doguizi S, Inanc M, Yilmazbas P. Static and dynamic pupillometry data of healthy individuals. Clin Exp Optom. 2018;101(5):659–65.
7. Martínez-Ricarte F, Castro A, Poca MA, Sahuquillo J, Expósito L, Arribas M, et al. Infrared pupillometry. Basic principles and their application in the non-invasive monitoring of neurocritical patients. Neurol (English Ed. 2013;28(1):41–51.
8. RJ Last. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit including the Central Connections, Development, and Comparative Anatomy of the Visual Apparatus. Wb S, editor. Calif Med. 6th ed. 1968;109(5):43.
9. Peyman Gholam A, Meffert SA. Conway MD CF. Vitreoretinal surgical anatomy. In: Vitreoretinal surgical tecniques. 3erd ed. London; 2007. p. 3–10.
10. Yanoff Myrion. Ocular Histology. A text and atlas. 2end ed. Harper & Row; 1979. 163-168 p.
11. Eğilmez S. Korneanın anatomi, fizyoloji ve doku iyilesmesi. In: 27 Ulusal Oftalmoloji Kursu, Kornea ve kontakt lens. Ankara; 2007.
12. Watsky MA, McDermott ML, Edelhauser HF. In vitro corneal endothelial permeability in rabbit and human: The effects of age, cataract surgery and diabetes. Exp Eye Res. 1989;49(1):751–67.
13. Banu Cosar C, Bozkurt Sener A. Orbscan corneal topography system in evaluating the anterior structures of the human eye. Cornea. 2003;22(2):118–21.
14. Malihi M, Sit AJ. Aqueous humor dynamics and implications for clinical practice. Int Ophthalmol Clin. 2011;51(3):119–39.
15. Bayer A. Glokopedi, Gonyoskopi [Internet]. 2017. Available from: http://www.todnet.org/glokom/
16. Slamovits T, Glaser J. The pupils and accommodation. In: Neuro-opthalmology. 3ed ed. Lippincott Williams Wilkins; 1999. p. 527–33.
17. Janoff M, Dukers JS.Smith MF DJ. Glaucoma. In: Ophthalmolgy. 2nd editio. 4th. St Louis, Mosby-Year Book; 2004. p. 1431–40.
18. Hacıyakupoğlu G. Pupilla. In: Pınar A, Akova YA, editors. Temel Göz Hastalıkları. Ankara Güneş Kitabevi; 2001. p. 473 – 477.
19. GK Lang. Pupilla. In: F. S, editor. Göz Hastalıkları El Kitabı – Atlas. Palme Yayıncılık Ankara; 2001. p. 219–31.

20. Cantor Louis B, Rapuano Christopher J CGA. The Patient With Pupillary Abnormalities. In: Neuroophthalmology (American Academy Of Ophthalmology, Section 5). San Francisco; 2003. p. 249–62.

21. GK Lang. Pupilla muayenesi ve nörooftalmolojide pupilla değerlendirilmesi. In: Nöro oftalmoloji. Nobel tıp kitabevleri ltd şti İstanbul; 1995. p. 91–8.

22. Irwin DE, Milsom I, Chancellor MB, Kopp Z, Guan Z. Dynamic progression of overactive bladder and urinary incontinence symptoms: A systematic review. Eur Urol. 58(4):532–43.

23. Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL, Anger JT, Hu JC, Wittrup-Jensen KU, et al. Economic Costs of Overactive Bladder in the United States. Urology. 75(3):526–32.

24. Renganathan A, Robinson D, Cardozo L, Srikrishna S, Cartwright R. Do women with overactive bladder have realistic expectations for therapy? Int Urogynecol J. 21(4):409–14.

25. Griebling TL. Urinary incontinence: non surgical treatments. In: Geriatric urology. London:Springer-Verlag; 2014. p. 141–68.

26. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. J Urol. 175(3 Pt 2):5–10.

27. Lenderking WR, Nackley JF, Anderson RB, Testa MA. A review of the quality-of-life aspects of urinary urge incontinence. Pharmacoeconomics. 9(1):11–23.

28. JW T, Abrams P, KE A, Artibani W, CR C, MJ D, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. Eur Urol. 2011;59(3):387–400.

29. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. Neurourol Urodyn. 2010;29(1):213–40.

30. Andersson KE. Mechanisms of Disease: central nervous system involvement in overactive bladder syndrome. NatClinPractUrol. 2004;1(2):103–8.

31. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A Comparison of the Efficacy and Tolerability of Solifenacin Succinate and Extended Release Tolterodine at Treating Overactive Bladder Syndrome: Results of the STAR Trial. Eur Urol. 2005 Sep;48(3):464–70.

32. Swartz TS. Pentacam, Agarwal A. In: Dr Agarwals' Textbook on Corneal Topography: Including Pentacam and Anterior Segment Oct. 2end ed. 2010. p. 118–31.

33. Auffarth GU, Borkensein a FM, Ehmer A, Mannsfeld A, Rabsilber TM, Holzer MP. Scheimpflug and topography systems in ophthalmologic diagnostics. Ophthalmologe. 105(9):810–7.

34. Erdem U, Gundogan FC, Dinc UA, Yolcu U, Ilhan A, Altun S. Acute Effect of Cigarette Smoking on Pupil Size and Ocular Aberrations: A Pre- and Postsmoking Study. J Ophthalmol. 2015;2015:62547.

35. Zele AJ, Feigl B, Smith SS, Markwell EL. The circadian response of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. PLoS One. 6(3):e17860.

36. Andersson K-E. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. Lancet Neurol. 2004;3(1):46–53.

37. Gani J, Perlis N, Radomski SB. Urologic medications and ophthalmologic side effects: A review. J Can Urol Assoc. 2012;6(1):53–8.

38. Tripathi RC, Tripathi BJ, Haggerty C. Drug-induced glaucomas: Mechanism and management. Drug Saf. 2003;26(11):749–67.

39. Haddad A, Arwani M, Sabbagh O. A Novel Association between Oxybutynin Use and Bilateral Acute Angle Closure Glaucoma: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2018;10(6):6–9.

40. Sung VC, Corridan PG. Acute-angle closure glaucoma as a side-effect of oxybutynin. Br J Urol. 1998 Apr;81(4):634–5.

41. Bergamin O, Bridget Zimmerman M, Kardon RH. Pupil light reflex in normal and diseased eyes: Diagnosis of visual dysfunction using waveform partitioning. Ophthalmology. 2003 110(1):106–14.

42. Portran P, Cour M, Hernu R, de la Salle S, Argaud L. Pupillary abnormalities in non-selected critically ill patients: An observational study. J Thorac Dis. 2017 9(8):2528–33.

43. Park JC, Moss HE, McAnany JJ. The pupillary light reflex in idiopathic intracranial hypertension. Investig Ophthalmol Vis Sci. 2016 57(1):23–9.

44. Bootsma S, Tahzib N, Eggink F, de Brabander J, Nuijts RMMA. Comparison of two pupillometers in determining pupil size for refractive surgery. Acta Ophthalmol Scand. 2007;85(3):324–8.

45. Schröder S, Chashchina E, Janunts E, Cayless A, Langenbucher A. Reproducibility and normal values of static pupil diameters. Eur J Ophthalmol. 2018 Mar 6;28(2):150–6.

46. Aydogmus Y, Uzun S, Gundogan FC, Ulas UH, Ebiloglu T, Goktas MT. Is overactive bladder a nervous or bladder disorder? Autonomic imaging in patients with overactive bladder via dynamic pupillometry. World J Urol. 2017;35(3):467–72.

47. Demirci D, Canda A. Aşırı Aktif Mesanenin Patofizyolojisi. Turk Urol Sem. 2010;1(3):23–6.

48. Goktas A. Evaluation of the effect of tolterodine on pupil diameter and anterior chamber parameters with the Pentacam. Cutan Ocul Toxicol. 2011;30(1):61–3.

49. Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Anterior segment biometry with the Pentacam: Comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. J Cataract Refract Surg. 2008;34(1):103–13.

50. Bedei A, Appolloni I, Madesani A, Pietrelli A, Franceschi S, Barabesi L. Repeatability and agreement of 2 Scheimpflug analyzers in measuring the central corneal thickness and anterior chamber angle, volume, and depth. Eur J Ophthalmol. 2012;22(7):10–3.

51. Sekeroglu MA, Hekimoglu E, Petricli İS, Tasci Y, Dolen I, Arslan U. The effect of oral solifenacin succinate treatment on intraocular pressure: glaucoma paradox during overactive bladder treatment. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2014;25(11):1479–82.

52. Turkoglu AR, Parmak Yener N, Coban S, Guzelsoy M, Emul A, Demirbas M, et al. Effect of trospium chloride therapy on intraocular pressure and tear secretion in overactive bladder patients. Cutan Ocul Toxicol. 2017;36(4):331–5.

53. Sekeroglu MA, Hekimoglu E, Tasci Y, Dolen I, Arslan U. Ocular surface changes following oral anticholinergic use for overactive bladder. Cutan Ocul Toxicol. 2016;35(3):218–21.

54. Erginturk Acar D, Acar U, Ozdemir O, Ozen Tunay Z, Cavkaytar S. The short-term and long-term adverse ocular effects of fesoterodine fumarate. Cutan Ocul Toxicol. 2016;35(3):181–4.

55. Chen Z, Li T, Yao P, Xu Y, Zhou X. Effects of 0.05% racanisodamine on pupil size and accommodation. Optom Vis Sci. 2010;87(12):966–70.

56. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Akova YA, Guvel S, Ozkardes H. Ocular side-effects of tolterodine and oxybutynin, a single-blind prospective randomized trial. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(5):588–92.