

α -Tokoferil Asetatın Glokoma Bağlı Retinal Kan Akım Düzensizliklerini Önleyici Etkisi*

Kaya N. Engin (*), Günay Engin (**), Hasan Küçükşahin (***), Selim Kocabora (****), Mehmet Öncü (*****), Güldem Mercanoğlu (*****), Bora Güvener (*****)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada protein kinaz C (PKC) yolağına özgün etki ile ilintili retinal vasoregülator etkisi deneysel olarak gösterilmiş olan α -tokoferil asetatın, glokomatöz gözlerde retinal kan akımı üzerindeki etkisi klinik olarak incelenmiştir.

Yöntem: 30 glokomlu hastanın medikal tedavi ile kontrol altında tutulan 60 gözü çalışmaya dahil edilerek üç gruba ayrıldı. A grubundaki 9 hasta (5 sekonder açık açılı, 4 dar açılı glokom) tokoferol almazken, B grubundaki 12 (7 sekonder açık açılı, 5 dar açılı glokom) ve C (4 sekonder açık açılı, 5 dar açılı glokom) grubundaki 9 hasta düzenli olarak sırasıyla 300 ve 600 mg/gün oral RRR- α -tokoferil asetat (Ephynal, Roche, İstanbul) aldılar.

Deney sonu kan tokoferol seviyeleri yüksek perfüzyonlu lipid kromatografisi (HPLC assay) ile belirlendi. Çalışmanın başlangıcında, 6. ve 12. aylarda Doppler US ile oftalmik (OA) ve posterior silier (PSA) arterlerdeki pulsatilite indeksi (PI) ve rezistif indeks (RI) değerleri kayıtlı edildi. 6. ve 12. aylardaki PI ve RI değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırılarak Δ RI ve Δ PI farklılık değerleri elde edildi. İstatistiksel analizler Mann-Whitney u testi ile yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı, $p > 0.1$ anlamsız olarak değerlendirildi.

Bulgular: A gurubu Δ RI ve Δ PI değerlerinin -OA Δ RI hariç- zaman içinde yükseldiği, B ve C gurubundaki Δ RI ve Δ PI değerlerinin daha düşük olduğu ve bu değişimin genelde doz ve zaman bağımlı bir karakter taşıdığı gözlemlendi. 6. ve 12. aylardaki PSA Δ RI ve 6. ay OA Δ PI değerlerindeki farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

Tartışma: Bu çalışma sonuçları E vitamininin glokomda bilinen ve PKC yolu üzerinden olası etkileri ile birlikte değerlendirildiğinde, α -tokoferil asetatın glokomatöz hasara karşı retinayı korumada antioksidan etkisinin ötesinde bir ilgiyi hak ettiğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Retina, Tokoferol, E vitamini, Doppler

- (*) Uz. Dr., SSK V. Gureba Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul
(**) Doç. Dr., SSK V. Gureba Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği Şefi, İstanbul
(***) Arş. Gör. Dr., SSK V. Gureba Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul
(****) Uz. Dr., SSK V. Gureba Eğitim Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği Şef Yrd., İstanbul
(*****) Uz. Dr., SSK V. Gureba Eğitim Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul
(******) Uzm. Ecz., İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Birimi, İstanbul
(******) Prof. Dr., İstanbul Üniv. Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsü (DETAE), Klinik Farmakolojik Araştırmalar Birimi, İstanbul Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Birimi, İstanbul

* Bu çalışma; Roche Müstahzarları San. A.Ş tarafından kısmen desteklenmiş, "Afro Asian Congress of Ophthalmology. İstanbul, Turkey. 2004" de poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Kaya N. Engin, Oğuzhan cd. 27/6, Fındıkzade 34296 İstanbul
E-posta: kayanengin@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 19.08.2004
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 30.11.2005
Kabul Tarihi: 05.03.2006

SUMMARY

"Preventing Effect of α -tocopheril Acetate on Retinal Blood Flow Disturbances Due to Glaucoma"

Purpose: α -tocopherol is a liposoluble antioxidant. It is also a tyrosine kinase inhibitor and proved vasoregulator on retina via PKC pathway. In this study, we have evaluated the effects of α -tocopheril acetate on retinal blood flow via PKC pathway in glaucomatous eyes.

Methods: Sixty glaucomatous eyes with various etiologies of 30 patients were included in this study. While group A (5 secondary open angle, 4 angle closure glaucomas) patients were receiving no tocopherol, group B (7 secondary open angle, 5 angle closure glaucomas) and C (4 secondary open angle, 5 angle closure glaucomas) patients were given 300 and 600 mgs/day of oral α -tocopheril acetate, respectively. Mean intraocular pressure was lower and visions were better in group A than other groups. There were no significant difference between the groups in the means of age, gender, additional pathologies, c/d ratios, and number of medications. Final blood tocopherol level of each patient was confirmed with HPLC assay. Retinal blood flows have been evaluated with orbital Doppler ultrasonography of ophthalmic (OAs) and posterior ciliary arteries (PCAs) in the beginning, 6. and 12. months of the study. For statistical analysis Mann-Whitney u test have been used and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Compared with group A, differences of pulsatility indexes (Δ PIs) and resistive indexes (Δ RI) in 6th and 12th months of OAs and PCAs were lower in groups B and C. In 6th and 12th months PSA Δ RI ve 6th month OA Δ PI were statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: Considering its other possible effects via PKC pathway on eye, we can conclude that, α -tocopherol deserves attention beyond its antioxidant properties for preventing retina from glaucomatous damage.

Key Words: Glaucoma, Retina, Tocopherol, Vitamin E, Doppler

GİRİŞ

E vitamini, organizmalardaki major antioksidanlardandır. Yağda çözünen bir vitamin olup, hücre zarındaki lipid ve protein molekülleri arasına dağılarak, serbest oksijen radikalleri ile etkileşime girer (1). Doğal E vitaminleri, benzen halkasına bağlı grupların sayısına ve metil (CH_3) veya proton (H) oluşuna göre α , β , γ , ve δ olarak adlandırılırlar. Doğal ve sentetik E vitaminleri arasında biyolojik olarak en aktif olan ise RRR- α -tokoferoldur (2).

E vitamini, diğer antioksidanlardan farklı olarak, doku düzeyinin ayarlanması için hassas mekanizmalar içerir. Tokoferol transfer proteini, özgün membran reseptörleri ve sitozolik transfer proteinlerinin de bulunması, bu molekülün antioksidan etkilerinin ötesinde fonksiyonlarının olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de, normal ve neoplastik hücrelerde yapılan in vivo ve in vitro pek çok çalışmada α -tokoferolün gen regülasyonu da dahil olmak üzere spesifik etkileri olduğu gösterilmiştir (3). Bu etkilerden PKC üzerine olanların özgün olduğu, β -tokoferol gibi yakın isomerler ve Probukol gibi farklı antioksidanlarda olmadığı hücre kültürü ve hayvan deneyleri ile de kanıtlanmıştır (4).

E vitamininin oftalmolojideki koruyucu etkisi göz dokularının hemen tümünde gösterilmiştir. Ancak bu

alandaki çalışmalar ilerledikçe, antioksidan özelliklerinin dışında, E vitamininin başta hücre proliferasyonu olmak üzere diğer etkilerinin üzerine de dikkatler toplanmıştır (5). Haas ve ark (6) glokom cerrahisinde başarısızlığın en önemli nedeninin fibroselüler skar formasyonuna bağlı akım obstrüksiyonu olduğu, ancak d- α -tokoferil asetatın in vitro insan Tenon kapsül fibroblast proliferasyonunu PKC üzerinden inhibe ettiği bildirilmiştir. Bunun sonucu olarak filtran cerrahi, antiproleratif etkinin in vivo gösterildiği bir diğer model olmuştur (7).

Glokom açısından bakıldığında PKC yolağı bunun dışında önemli etkilere de sahiptir. Wiederholt ve ark (8), değişik yolakların değişik iyon kanalları ve PKC izomerlerini etkilediklerini ve uygulanan ajanların trabeküler ağ dahil gözdeki vasküler olmayan düz kas hücreleri üzerinde farklı yanıtlar oluşturduğunu bildirmiştir. PKC'nin gözde $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve matriks metalloproteinazların (MMP) üzerinde Alexander ve Acott (9) tarafından ortaya çıkarılan etkileri de, α -tokoferol gibi PKC inhibitörlerinin prostaglandin analogları ile sinerjistik etki potansiyeline sahip olduklarını göstermiştir.

PKC'nin retinal hasar patogenezindeki rolünü ise iki bölümde incelemek mümkündür. Bunlardan ilki bozulmuş Glutamat hemostazı üzerindeki etkisidir. Glutamat taşıyıcı aktivitesinin PKC tarafından düzenlendiği ya-

ynlanmıştır (10). Ancak bu çalışmaya da önemli bir model oluşturan etki E vitamini ve PKC'nin retinal kan akımı üzerine etkisidir. 1995'de Kunisaki (11), 1999'da ise Koya (12) farklı modellerde hiperglisemiye bağlı retinal vasküler disfonksiyonun α -tokoferol tarafından DAG-PKC yolağı üzerinden düzeltildiğini bildirmişlerdir. Retinal vasküler disfonksiyonun glokom patogenezindeki önemi bugün bilinmekte ve ayrıntılı biçimde incelenmektedir. Bu çalışmamızda, α -tokoferil asetatın glokomatöz hasara karşı bu vasküler disfonksiyonu düzenleyici etkisinin klinik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ

30 hastanın değişik etyolojili ve topikal medikal tedavi ile kontrol altında tutulan 60 gözü çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda Betaxolol ile kontrol altına alnamayan gözlere sırası ile Dorzolamide HCL ve Latanoprost ilave edildi. A grubundaki 9 hasta (5 sekonder açık açılı, 4 dar açılı glokom) tokoferol almazken, B grubundaki 12 (7 sekonder açık açılı, 5 dar açılı glokom) ve C grubundaki 9 (4 sekonder açık açılı, 5 dar açılı glokom) hasta düzenli olarak sırasıyla 300 ve 600 mg/gün oral RRR- α -tokoferil asetat (Ephynal, Roche, İstanbul) aldılar. A, B, C gruplarındaki yaş ortalaması sırasıyla (58.4±6.4 yıl), (55.9±12.1 yıl), (57±6.3 yıl) ve başlangıç göz içi basınç (GİB) değerleri sırasıyla (18.35±2.5 mmHg), (20.62±2.2 mmHg) ve (20.95±3.9 mmHg) olarak tesbit edildi. Başlangıç tam (10/10) vizyon oranı gruplarda sırasıyla %67, %55.5 ve %50 olarak bulundu. Cins, ilave patolojiler, c/d oranları ve kullanılan droglar açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

30 hastanın 60 gözü 0., 6. ve 12. aylarda Dupleks Doppler US (Ultrasonografi) ile incelenerek oftalmik ve posterior siliyer arterlerdeki maksimum sistolik akım hızı (Vmax), diastol sonu akım hızı (Vmin), ortalama hız (Vort), pulsatilite indeksi (PI) ve rezistif indeks (RI) de-

ğerleri kaydedildi. PI ve RI değerleri çalışma kapsamına alınırken diğer parametreler yalnızca bu değerlerin sağlığını amaçlı kullanıldı. 6. ve 12. aylardaki PI ve RI değerleri başlangıç değerleri ile karşılaştırılarak Δ RI ve Δ PI değerleri elde edildi. Duplex Doppler US incelemede TOSHIBA SSH 140-A Renkli Doppler Cihazı kullanıldı. Tüm incelemeler 7,5 mHz lik lineer prob ile gerçekleştirildi.

Deney sonu guruplardaki kan tokoferol seviyeleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) analizi ile; Waters 510 HPLC pump, Hypersil PEP 300 C18 (250x4.6 mm, 5 μ m) kolon, Waters 484 Tunable Absorbance UV Detector ile, oda sıcaklığında 1 ml/dak (50:40:10) Metanol: Asetonitril: Hekzan mobil faz kullanılarak λ_{max} : 292 nm de gösterildi.

İstatistiksel analizler ve grafikler Microsoft Excel'in 5.0 sürümü ve InStat istatistik programı ile Mann-Whitney u testi kullanılarak yapıldı. p<0.05 anlamlı, p>0.1 anlamsız olarak değerlendirildi.

BULGULAR

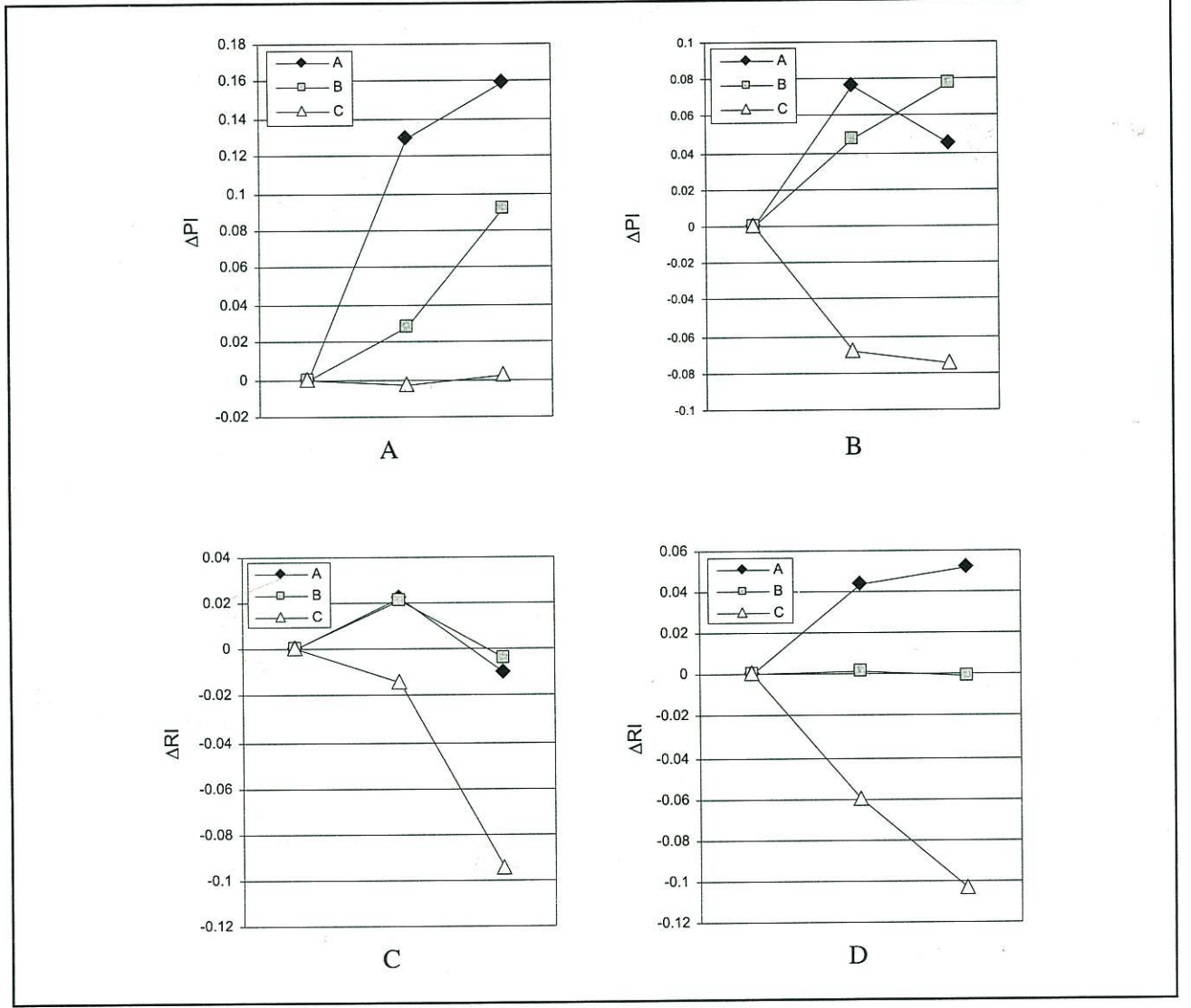
Çalışma sonu B ve C gruplarında sırası ile 21.586±3.526 mm² ve 110.85±47.907 mm² bulunan tokoferol'a ait pik alanları A grubundan (12.719±3.246 mm²) yüksek bulunarak bu hastaların tokoferol kullanmakta oldukları HPLC analizi ile belirlendi. İstatistiksel açıdan C grup değerleri anlamlı bir şekilde yüksek olmasına karşın (p=0.0011), B grubu değerleri "0.1>p>0.05" güvenlik aralığında anlamlı bulundu (p=0.0754).

Oftalmik arterlerde; 6. ve 12. aylardaki PI indeks farklılıkları (Δ PI) A grubunda (0,126±0,19;0,159±0,34), B grubunda (0,027±0,19;0,092±0,29) ve C grubunda (-0,003±0,27;0,002±0,39) olarak tesbit edilirken, RI farklılıkları (Δ RI) (0,022±0,08;-0,010±0,12), (0,022±0,11;-0,04±0,14), (-0,014±0,15;-0,094±0,28) olarak bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Oftalmik ve posterior siliyer arterlerde 6. ve 12. aylarda hesaplanan ortalama Δ RI ve Δ PI değerleri

OA	A(6.ay)	B(6.ay)	C(6.ay)	A(12.ay)	B(12.ay)	C(12.ay)
Δ PI	0,126±0,19	0,027±0,19	-0,003±0,27	0,159±0,34	0,092±0,29	0,002±0,39
Δ RI	0,022±0,08	0,022±0,11	-0,014±0,15	-0,010±0,12	-0,04±0,14	-0,094±0,28
PSA	A(6.ay)	B(6.ay)	C(6.ay)	A(12.ay)	B(12.ay)	C(12.ay)
Δ PI	0,761±0,31	0,475±0,23	-0,672±0,29	0,044±0,33	0,077±0,43	-0,075±0,36
Δ RI	0,043±0,12	0,002±0,08	-0,060±0,14	0,052±0,21	-0,001±0,17	-0,104±0,22

Şekil 1. Oftalmik (A) ve posterior silier (B) arterlerin ortalama Δ PI ve oftalmik (C) ve posterior silier (D) arterlerin ortalama Δ RI değerlerinin çalışma başlangıcına oranla 6. ve 12. aylarda gösterdikleri değişimler



Posterior silier arterlerde; 6. ve 12. aylardaki Δ PI değerleri A grubunda ($0,761 \pm 0,31; 0,044 \pm 0,33$), B grubunda ($0,475 \pm 0,23; 0,077 \pm 0,43$) ve C grubunda ($-0,672 \pm 0,29; -0,075 \pm 0,36$) olarak tesbit edilirken, Δ RI değerleri sırasıyla ($0,043 \pm 0,12; 0,052 \pm 0,21$), ($0,002 \pm 0,08; -0,001 \pm 0,17$) ve ($-0,060 \pm 0,14; -0,104 \pm 0,22$) olarak bulundu (Tablo 1).

Çalışma sonucunda, A grubu Δ RI ve Δ PI değerlerinin -OA Δ RI hariç- zaman içinde yükseldiği, B ve C grubundaki Δ RI ve Δ PI değerlerinin daha düşük olduğu ve bu değişimin genelde doz ve zaman bağımlı bir karakter taşıdığı gözlemlendi (Şekil 1). C grubu 6. ve 12. aylardaki PSA Δ RI ve B grubu 6. ay OA Δ PI değerleri istatistiksel açıdan anlamlı, C grubu OA 6. ay Δ PI ve Δ RI

ve 12. ay Δ PI değerleri ise $0.1 > p > 0.05$ güvenlik aralığında anlamlı bulundu (Tablo 2).

TARTIŞMA

E vitamininin göz dahil olmak üzere tüm dokularda yaşamsal rolü, gösterdiği antioksidan etkidir. Bu durum tüm disiplinlerde olduğu gibi oftalmoloji alanında da E vitamini üzerine yapılan çalışmalarda, sonuçların genelde bu etkiye dayandırılmasına neden olmuştur. Ancak 1989'un sonlarından bu yana E vitamininin bunun ötesindeki etkileri giderek artan sıklıkta ortaya çıkarılmaktadır. Organizmaların E vitamini düzeyini gerekli düzeyde tutmak için belirgin bir efor sarfettiği (2) ve göz do-

Tablo 2. Oftalmik ve posterior silier arterlerde 6. ve 12. aylarda hesaplanan Δ RI ve Δ PI değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

	pAB(6.ay)	pAC(6.ay)	p AB(12.ay)	p AC(12.ay)
OA- Δ PI	0.0275***	0.0706**	0.1703*	0.0920**
OA- Δ RI	0.3236*	0.0605**	0.4344*	0.1878*
PCA- Δ PI	0.4696*	0.1028*	0.3997*	0.1595*
PCA- Δ RI	0.1767*	0.0275***	0.2229*	0.0249***

* $p > 0.1$ anlamlı değil ** $0.1 > p > 0.05$ tam anlamlı değil *** $p < 0.05$ anlamlı

kuları için de bu durumun geçerli olduğuna dair elimizde spesifik deliller mevcuttur (13). Yine bazı E vitamini türevlerinin nörohormon gibi hareket ettiği, anahtar-kilit modeli ile spesifik etkilerle değişik hücre içi ileti yollarını harekete geçirdiği gösterilmektedir. Bunların dışında, α -tokoferolün retinal hücre kültürlerinde yaşam süresini artırdığı bilinmektedir (14). Tüm bu nedenlerle bu çalışmanın gerek planlanma, gerekse yorumlanma aşamalarında E vitamini antioksidan niteliğinin ötesinde etkilerinin olası rolü göz önünde tutulmuştur. GAPDH, Glutamat (15) molekülleri ve onunla ilintili PKC yolağının (11,12) glokom patogenezindeki rolü ve bu yolağın α -tokoferol tarafından inhibe ediliyor olması (4) nedeniyle bu çalışmada α -tokoferil asetat kullanılmıştır.

Verilen tokoferolün retinal E vitamini düzeyinde gerçekten bir artış yapıp yapmadığı bir başka tartışma konusu olabilir. İnsan gözlerinde yapılan bir çalışmada retinal E vitamini düzeyinin, koroid ve vitreye nazaran daha yüksek olduğu, ayrıca serum E vitamini düzeyi ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (16). E vitamini oral veya parenteral alımında daha çok retinada toplandığı bilinmektedir (17). Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde 100 mg/kg dl- α -tokoferil asetatın oral veya parenteral verilmesinde plazma düzeyinde benzer şekilde 3-6 kat artma meydana getirdiği ancak retinal ve vitreal düzeylere oral kullanımda daha geç ulaşıldığı bildirilmiştir (18). Araştırılan etki uzun vadeli olduğundan oral kullanımda bir sakınca yoktur. Ancak kullanılan 300-600 mg/kg/gün dozların düşük olduğu ve çok daha yüksek dozların güvenli bir şekilde hastalara verilebileceği bir gerçektir (1). Ayrıca diğer antioksidanlar ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, aşırı doz alımında oküler toksitesi düşük bulunmuştur (19). Bu nedenle yüksek E vitamini ile yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar faydalı olacaktır.

Farklı çalışmalarda hiperglisemiye bağlı retinal vasküler disfonksiyonun, α -tokoferol tarafından DAG-PKC

yolağı üzerinden düzeltildiği bildirilmiştir (11). Diyabetik vasküler patolojiler glokomdakilerden farklı olmakla birlikte, temelde damar düz kas proliferasyonu, Na^+K^+ -ATPaz inhibisyonu başta olmak üzere önemli benzerlikler içermektedir (12). Çalışmamızda α -tokoferolün glokomlu hastalarda retinal kan akımı üzerine etkileri araştırılmıştır.

Retinal kan akımının değerlendirilmesinde başlıca yöntemlerden biri olan Doppler US (20) bu çalışmada kullanılmış ve OA ve PSA'lerdeki Doppler inceleme sonuçları değerlendirilmiştir. PSA'lerin optik sinir içindeki anatomik seyri nedeniyle, bu arterden alınan Doppler akım hızı ölçümlerinin doğruluk derecesi, doğru açıda ölçüm yapılamadığında şüpheli olabilir (21). Bununla birlikte, bu çalışmada PSA'ler ile çalışılmıştır zira optik sinir başını beslemesi nedeniyle glokom patogenezi ve prognozunda önem taşımaktadır (20). Doppler incelemede, uygun açı ayarı gerektirmeyen ve açıdan bağımsız olan RI, PSA değerlendirilmesinde en güvenilir ölçüm parametresidir (22). Glokomlu hastalarda Doppler damar direnç parametrelerinin normale göre arttığı (23,24), trabekülektomi yapılan glokomlu hastalarda ise azaldığı bildirilmiştir (21).

Çalışma sonucunda, A grubu Δ RI ve Δ PI değerlerinin -OA Δ RI hariç- zaman içinde yükseldiği, B ve C grubundaki Δ RI ve Δ PI değerlerinin daha düşük olduğu ve bu değişimin genelde doz ve zaman bağımlı bir karakter taşıdığı gözlemlendi. Literatürde Dopplerin glokom tanı ve takibinde kullanımı ile ilgili birçok yayın bulunmasına karşın, tokoferol ile yapılmış herhangi bir çalışma bulunamadı. Çalışmada elde edilen RI ve PI değerlerinin tamamı literatürde belirtilen sınırlar içindedir. Ayrıca tokoferol almayan A grubundaki RI ve PI artışı da literatür ile uyumludur (21,25).

Bu çalışmada B ve C grubundaki Δ RI ve Δ PI değerlerinin A grubundakilere nazaran azaldığı gözlenirken, 6. ve 12. aylardaki PSA Δ RI ve 6. ay OA Δ PI değerleri ise istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. PSA, OAE naza-

ran düşük dirençli bir arterdir ve RI düşük dirençli, PI ise yüksek dirençli damarlarda daha anlamlıdır (22,26). Özellikle bu nokta gözönüne alındığında E vitamininin glokom hastalarında vazoregülatör bir etki gösterdiği görülmektedir.

Glokom patogenezi üzerine yapılan çalışmaların sonucunda bu hastalığın tanımı "Optik nöropati" olarak değişmiş, E vitamini ve diğer nöroprotektif drogulara yönelim doğmuştur. Ancak gerek reseptör ve iyon kanal subtiplerinin çeşitliliği, gerekse potansiyel blokerlerin değişken bölgelere durum-bağımlı bağlanmaları uygun bölgeye uygun şekilde bağlanacak teropatiklerin üretilmesine engel teşkil etmektedir. Bu maddelerin yan etkileri ise klinik kullanımlarını ciddi biçimde sınırlamaktadır (27). Diğer taraftan, E vitamininin belli izomerlerinin göstermekte olduğu spesifik etkileri bilindiğinden doğru E vitamininin doğru şekilde kullanımı glokom tedavisinde bize önemli yararlar sağlayabilecektir.

Kullanılan düşük dozlar ve spesifik olarak inhibe ettiği PKC yolağının glokom patogenezindeki diğer önemli rolleri göz önüne alındığında; α -tokoferolün glomatöz retina hasarını önlemek noktasında, antioksidan niteliğinin ötesinde bir ilgiyi hakettiği bu çalışma sonucunda görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Packer L: Protective role of Vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1050S-5S.
2. Sies H, Murphy ME: Role of tocopherols in the protection of biological systems against oxidative damage. *J Photochem Photobiol* 1991;8:211-8.
3. Traber MG, Packer L: Vitamin E beyond antioxidant function. *Am J Clin Nutr* 1995;62(suppl):1501s-9s.
4. Özer NK, Şirikçi Ö, Taha S, Engin KN, Boscobionik D, Clement S, Stocker A, Azzi A: Prevention of atherosclerosis by α -tocopherol in smooth muscle cells by a mechanism involving signal transduction modulation. In *Free radicals, oxidative stress and antioxidants*. Özben T. eds: New York: Plenum press 1998: 333-42.
5. Sakamoto T, Hinton DR, Kimura H, Spee C, Gopalakrishna R, Ryan SJ: Vitamin E succinate inhibits proliferation and migration of retinal pigment epithelial cells in vitro: therapeutic implication for proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234(3): 186-92.
6. Haas AL, Boscoboinik D, Mojon DS, Bohnke M, Azzi A: Vitamin E inhibits proliferation of human Tenon's capsule fibroblasts in vitro. *Ophthalmic Res* 1996;28(3):171-5.
7. Larrosa JM, Polo V, Ramirez T, Pinilla I, Pablo LE, Honrubia FM: α -tocopherol derivatives and wound healing in an experimental model of filtering surgery. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31(2):131-5.
8. Wiederholt M, Thieme H, Stumpf F: The regulation of trabecular meshwork and ciliary muscle contractility. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(3):271-95.
9. Alexander JP, Acott TS: Involvement of protein kinase C in TNF α regulation of trabecular-matrix metalloproteinases and TIMPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(12):2831-8.
10. Bull ND, Barnett NL: Antagonists of protein kinase C inhibit rat retinal glutamate transport activity in situ. *J Neurochem* 2002;81(3):472-80.
11. Kunisaki M, Bursell S, Clermont AC, Ishii H, Ballas LM, Jirousek MR, Umeda F, Nawata H, King GL: Vitamin E prevents diabetes-induced abnormal retinal blood flow via the diacylglycerol-protein kinase C pathway. *Am J Physiol* 1995;269:239-46.
12. Lee IK, Koya D, Ishi H, Kanoh H, King GL: d- α -tocopherol prevents the hyperglycemia induced activation of diacylglycerol (DAG)-protein kinase C (PKC) pathway in vascular smooth muscle cell by an increase of DAG kinase activity. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:183-90.
13. Alvarez RA, Liou GI, Fong SL, Bridges CD: Levels of α - and γ -tocopherol in human eyes: evaluation of the possible role of IRBP in intraocular α -tocopherol transport. *Am J Clin Nutr* 1987;46(3):481-7.
14. Rego AC, Santos MS, Proenca MT, Oliveira CR: Influence of Vitamin E succinate on retinal cell survival. *Toxicology* 1998;128(2):113-24.
15. Taiton WG, Chalmers-Redman RM, Elstner M, Leesch W, Jagodozinski FB, Stupak DP, Sugrue MM, Tatton NA: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in neurodegeneration and apoptosis signaling. *J Neural Transm* 2000;60(Suppl):77-100.
16. Bhat R: Serum, retinal, choroidal vitreal Vitamin E concentrations in human infants. *Pediatrics* 1986;78(5):866-70.
17. Nagata M, Kawazu K, Midori Y, Kojima M, Shirasawa E, Sasaki K: Intracameral and lenticular penetration of locally applied stable isotope-labeled vitamin E. *Jpn J Ophthalmol* 2001;45(2):125-7.
18. Bhat R, Raju T, Barrada A, Evans M: Disposition of Vitamin E in the eye. *Pediatr Res* 1987;22(1):16-20.
19. Takahashi O: Haemorrhagic toxicity of a large dose of α -, β -, γ - and δ -tocopherols, ubiquinone, β -carotene, retinol acetate and L-ascorbic acid in the rat. *Food Chem Toxicol* 1995;33(2):121-8.
20. Harris A: Ocular bloodflow and glaucoma. In *Atlas of Glaucoma*. Choplin NT, Lundy CL eds. Malden. Blackwell Science inc. 1998;169-180.
21. Tranquart F, Berges O, Koskas P, Arsene S, Rossazza C, Pisella PJ, Pourcelot L: Color Doppler imaging of orbital

- vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound* 2003;31(5):258-73.
22. Smith JJ, Kampine JP: Circulatory physiology; the essential. Baltimore. Williams and Wilkins. 1990;3:245-49.
 23. Galassi P, Sodi A, Casi P: Color Doppler Imaging in the avaluation of optic nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. *Int ophthalmol* 1992;16:273-6.
 24. Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM: Color Doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *A J Ophthalmol* 1994;119:685-692.
 25. Rojanopongpun P, Drance SM, Morrison BJ: Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subject. *Br J Ophthalmol* 1993;77:25-9.
 26. Turaçlı ME, Özcan H, Tekeli O, Aytaç S, Doğan S, Karel F: Normal tansiyonlu glokoma da Dorzolamidin oküler kan akımı ve görme alanı üzerine uzun dönem etkisi. *T Oft Gaz* 2003;33:524-9.
 27. Taylor CP, Meldrum BS: Na⁺ channels as targets for neuroprotective drugs. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:309-16.