

# Glokomun Tıbbi Tedavisi: Parasempatometikler, $\beta$ Blokerler, $\alpha_2$ Agonistler

## *Medical Treatment of Glaucoma: Parasympathomimetics, $\beta$ Blockers, $\alpha_2$ Agonists*

Kaya N. ENGIN

Geliş Tarihi - Received: 18.11.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 23.11.2015

Glo-Kat Özel Sayı 2016;11:122-125

Yazışma Adresi/Correspondence Adress:

M.D. Kaya N. ENGIN

Umraniye Education and Research Hospital,  
Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY

Phone: +90 216 632 18 18

E-Mail: kayanengin@hotmail.com

### ÖZ

Glokom bir optic nöropatidir, ancak glokom ile mücadelede elimizdeki en önemli strateji halen göziçi basıncının düşürülmesidir. Parasempatometikler,  $\beta$  blokerler,  $\alpha_2$  agonistler otonom sinir sistemi modülasyonu ile GİBını düşürmekte kullanılan droglar grubundandır.

Parasempatometiklerin etki mekanizmaları pupil sfinkter kasını kasarak miosis yapmalarına, buna bağlı olarak irisi trabeküler ağıdan uzaklaştırarak trabeküler akımı artırmalarına dayanır.  $\beta$  blokerler silier cisimden humor aköz salınımını azaltarak etki gösterirler.  $\alpha_2$  agonistler de  $\beta$  blokerler gibi humor aköz yapımını azaltırlar. Ayrıca miyozis ve uveaskleral akımı azaltıcı etkileri de GİBını düşürmeye yardımcıdır.  $\alpha_2$  agonistler ve  $\beta$  blokerler nöroprotektif özellikleri ile de göziçi basıncının düşürücü etkilerinin ötesinde bir ilgiyi hak etmektedirler.

**Anahtar Kelimeler:** Parasempatometikler,  $\beta$  blokerler,  $\alpha_2$  agonistler.

**Key Words:** Parasympathomimetics,  $\beta$  blockers,  $\alpha_2$  agonists.

### GİRİŞ

Glokom optik sinir hasarı ve yavaş, progresif retinal gangliyon hücre ölümü ile karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır. İlerleyici görme kaybı ise göz içi basıncı (GİB) iyi kontrol edilmekte olan hastalar da dahil olmak üzere, tüm hastalarda en yaygın bulgudur.<sup>1</sup> Her ne kadar GİB günümüzde en önemli risk faktörü olarak tanımlanmakta ise de, glokom ile mücadelede elimizdeki en önemli strateji halen GİB'ının düşürülmesidir. Zira bu stratejilerin hedeflediği basitçe ön kamara açısı olarak adlandırabileceğimiz bölgenin anatomi, fizyoloji ve patolojileri nispeten daha fazla aydınlatılabilmektedir. Ön kamarayı dolduran aköz humor silier cisimin pars plikatalarından salgılanarak lens ve iris aralığından ön kamaraya geçer, uveoskleral veya trabeküler ağ üzerinden ise ön kamarayı terk ederler.<sup>2</sup>

Parasempatomimetikler,  $\beta$  blokerler,  $\alpha_2$  agonistler otonom sinir sistemi modülasyonu ile GİB'ını düşürmekte kullanılan droglar grubundandır. Edinger-Westphal nükleusundan çıkan parasempatik lifler silier gangliyon üzerinden, siliospinal merkezden çıkan sempatik lifler ise üst ve alt servikal gangliyonlar üzerinden göze ulaşırlar. Parasempatomimetik etki ile irisin büzülmesini sağlayan sirküler ve iris sfinkter kasları kasılır ve miozis sağlanarak trabeküler dışa akım artırılabilirken, antikolinergik etki ile silier kaslar gevşetilerek uveoskleral dışa akım rahatlatılabilir. Sempatik etki ise  $\alpha_{1,2}$  ve  $\beta_{1,2}$  reseptörler aracılığı ile iletilir,  $\beta$  reseptör blokajı ile silier proseslerden humor aköz salınımı azaltılabilir.  $\alpha_2$  reseptörler presinaptik olmaları ve uyarıldıklarında sempatomimetik etkiyi inhibe etmeleri ile diğerlerinden ayrılır.<sup>3</sup> Sempatik reseptörler uyarıldıklarında cAMP üzerinden G proteinini aktifleyerek hücre içi sinyal ileti yolaklarındaki kinaz ve fosfatazları aktiflerler.<sup>4</sup>

### Parasempatomimetikler

Kolinergik agonistler olarak da adlandırılırlar. Etki mekanizmaları pupil sfinkter kasını kasarak miosis yapmalarına, buna bağlı olarak irisi trabeküler ağdan uzaklaştırarak trabeküler akımı artırmalarına dayanır.<sup>3</sup>

GİB'ını düşürmeye yönelik ilk kullanılan drog 1872de piyasaya sürülen ve bir parasempatomimetik olan propranololdur. Ancak oluşturduğu inflamatuvar yan etkiler nedeniyle terk edilmiştir. Direkt kolinergik stimülasyon ile etki gösteren Pilokarpin ve Karbakol ise özellikle akut açı kapanması ile seyreden dar açılı glokomlarda halen kullanılmaktadırlar. Pilokarpin için 4x1 idame dozu öneren yazarlar da vardır.<sup>5</sup>

İkinci bir gurup parasempatomimetikler ise indirekt, yani asetilkolin esteraz inhibisyon ile kolinergik stimülasyon sağlayan ajanlardır. Bu drogların oküler kan akımını artırarak retinal vasoproteksiyon yaptığına dair çalışmalar umut verici olmakla beraber,<sup>6</sup> fosfolin iodid ve Eserin denenmiş olup yan etkileri nedeniyle kullanım dışı kalmışlardır. İndirekt parasempatomimetiklerin yan etkileri arasında en önemlileri arasında akomodatif spazm, miyopi, iris sfinkter uyarılması sonucu gelişen vizyon düşüklüğü, katarakt, retina dekolmanı ve genel anesteziye drog etkileşimleri sayılabilir.<sup>3</sup>

Parasempatomimetiklerin genel yan etkileri arasında klinik açıdan en tipik olanı kan-aköz bariyer hasarına bağlı üveit gelişimidir. Fibrozise bağlı pupil dilatasyon zaafı da bu etkilerini agreve eder. Bu özellikleri nedeni ile bu gurup droglar inflamatuvar ve neovasküler glokomlarda tercih edilmemelidirler. Sistemik kolinergik uyarı sonucu gelişen terleme, pollaküri, diare, hipersalivasyon gibi yan etkiler de parasempatomimetik kullanımında göz ardı edilmemelidir.<sup>3</sup>

### $\beta$ Blokerler

$\beta$  blokerler silier cisimden humor aköz salınımını azaltarak etki gösterirler.  $\beta$  adrenerjik reseptörler başta damar düz kaslar olmak üzere vücutta kalp, bronş düz kas ve böbrekler olmak üzere çok farklı dokularda bulunur ve genel olarak uyarıldığında düz kası gevşetirken bloke edildiğinde ise kasılmaya neden olurlar. Kalp ve kan damarlarında bulunanlar genelde  $\beta_1$  bronşlardakiler ise  $\beta_2$ 'dir. Yalnızca  $\beta_1$  reseptörleri bloke eden ajanlara selektif  $\beta$  blokerler adı verilir ve nefes darlığı gibi komplikasyonlardan sakınma açısından tercih nedenidir.<sup>7</sup>

Gerek tek, gerekse kombine tedavide en yaygın kullanılan  $\beta$  bloker 1976 yılından beri piyasada bulunan timolol maleattır.<sup>5</sup> %0.25, %50 Nonselektiftir ancak 2x1 kullanımı ile aköz yapımını %30-35 azalttığı bildirilmiştir. Timolol-XE jel formu da piyasaya sürülmüş ve daha az sistemik ve alerjik yan etki gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Bir diğer önemli  $\beta$  bloker ise betaxololdur ve yine %0.25 %0.5'lik formları piyasaya sürülmüştür. Etki ve etki süresi daha düşük olması kullanımı sınırlamıştır, ancak intrinsek kalsiyum kanal blokajı ile optik sinir başı kanlanmasını artırırıldığı bilinmektedir. Ayrıca relatif selektif  $\beta$  bloker olması nedeniyle sistemik yan etkileri daha azdır. Önemli bir olumsuz özelliği ise kan beyin bariyerini daha kolay geçerek santal sinir sistemi üzerinde depresif etki göstermesidir.<sup>7</sup>

Halen kullanımda olan bir diğer  $\beta$  bloker carteolol ise %1.0 formu ile piyasadadır. İntrensek sempatik aktivitesine bağlı erken geçici adrenerjik etki göstermesi kronik solunum problemleri olan hastalarda daha güvenli kullanılmasını sağlamıştır.

Serum HDL kollersterol düzeyini düşürücü etkisi de timololden daha düşüktür. Diğer sınırlı kullanımı olan  $\beta$  blokerler levobunolol, dihidrolevobunolol ve metipranololdur.

$\beta$  blokerler yan etkileri arasında ise korneal hassasiyet azalması, punktat keratit, kuru göz, allerjik blefarokonjonktivit, kapakta dermatit, bulanık görme ve akomodasyon bozulması sayılabilir. KOAH uyarılması, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak blok, hipotansiyon, erektil disfonksiyon, halüsinasyon, depresyon ve halsizlik de görülebilen sistemik yan etkilerdir.<sup>3</sup>

### Adrenerjikler

Epinefrin 1950'lerden bu yana 2x1 pozolji ile kullanılan bir drogdur. 2-4 saat içinde GİBını %10-30 düşürür. Aköz üretiminde geçici artma yapmasına rağmen uveoskleral akımda artma yaparak GİBını düşürür. Günümüzde kullanımı çok sınırlıdır, ancak açık açılı glokomlu genç hastalar, erken evre katarakt ve enflamatuvar glokom olgularında tercih edilebilir. Dar açılı glokomlarda ise önerilmez. Selektif  $\beta$  blokerler ile kombine edilebilir.<sup>7</sup> %20 intolerans gözlenebilir. Kullanımlarında baş ağrısı, hipertansiyon, taşiaritmiler, midriasis, korneal endotelyal defekt, vasospazma bağlı oküler kan akımında azalma, kistik maküler ödem, adrenokrom depozitler, konjonktival hiperemi, allerjik blefarokonjonktivit görülebilen yan etkilerdir. Bu yan etkileri azaltmak adına bir prodrog olan dipivalil-epinefrin de piyasaya sürülmüştür.<sup>3</sup>

### $\alpha_2$ Agonistler

$\beta$  blokerler gibi humor aköz yapımını azaltırlar. Ayrıca miyozis ve uveaskleral akımı azaltıcı etkileri de GİB'ını düşürmeye yardımcıdır.<sup>7</sup>

Klonidin sistemik hipertansiyon tedavisinde halen kullanılan bir drogdur. Dolayısıyla topikal kullanımında sistemik hipotansiyon riski mevcuttur. Apropionidin %1 solüsyonu ise laser uygulamaları ve fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası kısa süreli GİB ayarlamalarında halen yaygın kullanılırken, %0.5'lik solüsyonu ise ek glokomatöz tedavi olarak kullanılabilir.  $\alpha_1$  benzeri etki sonrası epinefrin benzeri allerjik reaksiyonlar gözlenebilir.<sup>3</sup>

Brimonidin tartarat ise bu grupta halen en yaygın olarak kullanılan drogdur. Daha selektiftir ve 3x1'e kadar kullanılabilir. Uveoskleral akıma da etkili olduklarından kısa vadede %0.5 Timolol kadar etkili oldukları bildirilmiştir. Allerji %12 sıklıkla gözlenirken, ağız kuruluğu, sersemlik diğer sık görülen yan etkilerdir.<sup>8</sup>

### Nöroproteksiyon

Glokom takip ve tedavi stratejilerinde her ne kadar GİBını düşüren yaklaşımlar ön planda ise de, ana hedefin glokoma bağlı sinir hasarını önlemek olduğu da bir gerçektir. Glokomatöz nörodejenerasyonun santral sinir sistemine de yayıldığı patolojik,<sup>9</sup> hayvan deneyleri,<sup>10</sup> ve klinik<sup>11,12</sup> olarak da gösterilmesi ise glokom tedavisinde nöroproteksiyonun önemi daha da boyutlandırmıştır.

Glokomatöz nörodejenerasyonun önlenmesi anlamında otonom sinir sistem modülatörlerinin de bize olanaklar sunduğu bilinmektedir.  $\alpha_2$  agonistler bu alanda en önemli sonuçların alındığı gruptur.<sup>13</sup> Sistemik kullanımda, oküler hipertansiyon ve optik sinir hasar modellerinde retina gangliyon hücre yaşam süresini artırdığı, ayrıca erken aksonopati ve anterograd transport kusurlarını önlediği bildirilmiştir.<sup>14</sup>  $\beta$  blokerlerin ise optik sinir başı kanlanmasını artırdığı ve iskemik reperfüzyon hasarını önleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir.<sup>15</sup> Ayrıca  $\beta$ -blokerlerin glutamat bağımlı NMDA reseptör aktivasyonunu azaltarak nöroprotektif etki oluşturdukları da bildirilmiştir.<sup>13</sup> Sistemik nöroproteksiyonda ise  $\beta_2$  agonistler ön plana çıkmaktadır.  $\beta$  Arrestin<sub>2</sub> indikasyonu ile glutamat modülasyonu, mikroglial inhibisyon, antiinflamatuvar, nörotropik etkilerin sağlanabildiği bilinmektedir.<sup>3</sup>

Gerek glokom, gerekse otonom sinir sistemi modülatörleri üzerlerinde uzun yıllar çok fazla araştırmalar yapılmış ve çok daha fazla araştırmaya açık alanlardır. Her ikisi de daha iyi anlaşıldıkça, glokom takip ve tedavisinde bize daha nice yeni ufukların açılacağı kesindir.

**KAYNAKLAR/REFERENCES**

1. Weinreb RN. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can J Ophthalmol* 2007;42:396-8.
2. Fan S, Hejkal JJ, Gulati V, et al. Aqueous humor dynamics during the day and night in volunteers with ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1162-6.
3. Robin AI, Novack GD, Choplin NT. Medical therapy for glaucoma. In: Choplin NT, Lundy DC: *Atlas of Glaucoma*, Martin Dunitz ltd. Londra. İngiltere 1998;203-20.
4. Elliott WH, Elliott DC. Chemical signaling in the body. In: Elliott WH, Elliott DC: *Biochemistry and Molecular Biology*, Oxford University Press Inc. New York, ABD 1997;349-69.
5. Özçetin H. Glokomda ilaç tedavisi. In: Özçetin H: *Göz Tansiyonu ve Glokomlar*, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. İstanbul, Türkiye 2009;533-87.
6. Almasieh M, MacIntyre JN, Pouliot M, et al. Acetylcholinesterase inhibition promotes retinal vasoprotection and increases ocular blood flow in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3171-83.
7. Costagliola C, dell'Omo R, Romano MR, et al. Pharmacotherapy of intraocular pressure: part I. Parasympathomimetic, sympathomimetic and sympatholytics. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2663-77.
8. Rahman MQ, Ramaesh K, Montgomery DM. Brimonidine for glaucoma. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:483-91.
9. Gupta N, Ang LC, de Tilly LN, et al. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, LGN, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006;90:674-8.
10. Hui ES, Fu QL, So KF, et al. Diffusion tensor MR study of optic nerve degeneration in glaucoma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007;2007:4312-5.
11. Engin KN, Yemişçi B, Töreymen-Bayramoğlu S, et al. Structural and functional evaluation of glaucomatous neurodegeneration from eye to visual pathways using 1,5T MRI: A pilot study. *J Clin Exp Ophthalmol* 2014;5:1000341.
12. Duncan RO, Sample PA, Weinreb RN, et al. Retinotopic organization of primary visual cortex in glaucoma: Comparing fMRI measurements of cortical function with visual field loss. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:38-56.
13. Pfeiffer N, Lamparter J, Gericke A, et al. Neuroprotection of medical IOP-lowering therapy. *Cell Tissue Res* 2013;353:245-51.
14. Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2003;48 Suppl 1:47-51.
15. Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, et al. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma. *Brain Res Bull* 2004;62:525-8.