

# Glokom İlaçlarının Gelişimi ve İlaç Tedavi Prensipleri

Development of Glaucoma Medications and Medical Treatment Principles

Selim DOĞANAY<sup>1</sup>, Cem ÇANKAYA<sup>2</sup>

Güncel Konu

Quest Editorials

## ÖZ

Glokom tedavisinde topikal ilaç kullanımı ilk tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Glokomda, medikal tedavinin gelişimi oldukça uzun bir süreçte olmuştur. 1875 yılında pilokarpinin keşfi ile başlayıp, günümüzde farklı etki mekanizmalarına sahip birçok oküler hipotansif ajanla devam etmektedir. Son zamanlarda, farmakolojik gelişmeler yanında, tedaviye olan bakış açısını da değiştirebilecek yeni kavramlar üzerinde durulmaktadır. Hasta uyumu, hedef göz içi basıncı, göz içi basınç dalgalanması ve nöron korunması gibi kavramlar günlük tedavi protokolleri arasına girmiştir. Hiç kuşku yok ki tedavi planlanırken, belirli tıbbi tedavi ilkeleri göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavinin amacı, hastanın görme fonksiyonunu ve bu bağlamda yaşam kalitesini sürdürülebilir bir maliyet ile korumaktır. Güçlük, yan etkiler ve bunların yanı sıra birey ve toplum açısından finansal sonuçlar bakımından tedavinin dikkatli bir biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu derlemede, glokom ilaçlarının gelişimi ve tedavi planlanırken göz önünde bulundurulması gereken temel ilkeler incelenmeye çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom, glokom tedavisi, tedavi prensipleri.

## ABSTRACT

The use of topical drugs is the first treatment option in glaucoma treatment. The development of medical treatment for glaucoma has been occurred in quite a long period. It began with the discovery of pilocarpine in 1875, and today, it proceeds with many ocular hypotensive agents, which have distinct mechanisms of action. New concepts that can change the treatment perspective, as well as the pharmacological developments, have been focused. Recently, the concepts such as patient compliance, target intraocular pressure, diurnal variation of intraocular pressure, and neuron protection have been included in routine treatment protocols. Undoubtedly, certain principles of medical treatment should be regarded when the treatment is planned. The goal of the treatment is to protect patient's visual function and therefore quality of life with a sustainable cost. The treatment should be evaluated carefully in terms of difficulty, adverse effects, and financial outcomes for the individual and public.

In this review, it was aimed to discuss the development of glaucoma drugs and the main principles that should be regarded when the treatment is planned.

**Key Words:** Glaucoma, glaucoma treatment, treatment principles.

*Glo-Kat 2010;5:179-185*

**Geliş Tarihi :** 01/11/2010

**Kabul Tarihi :** 02/11/2010

**Received :** November 01, 2010

**Accepted :** November 02, 2010

\* Bu çalışma TOD 44. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde panel konuşması olarak sunulmuştur.

1- İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Malatya, Prof. Dr.  
2- Malatya Devlet Hastanesi, Malatya, Uzm. Dr.

1- M.D. Professor, İnönü University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Malatya/TURKEY

DOĞANAY S., sdoganay@inonu.edu.tr  
2- M.D., Malatya State Hospital Eye Clinic Malatya/TURKEY  
ÇANKAYA C.,

**Correspondence:** M.D. Professor, Selim DOĞANAY  
İnönü University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Malatya/TURKEY

## GİRİŞ

Glokom; optik sinirde ilerleyici hasarla birlikte, görme alanı kaybı ve sonuçta total görme kaybına neden olabilen dejeneratif optik nöropatidir. Dünyada 2. en sık körlük nedeni olup, erken teşhis edildiği takdirde önlenilebilir körlük nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir.<sup>1</sup> Hastalığın bulguları ancak çok ileri dönemlerde belirginleşmektedir. Glokom tedavisinde amaç, optik sinir başındaki atrofi (sinir lifleri kaybı) ve görme alanı defektlerinin ilerlemesini önlemek amacıyla, bugün için kontrol edilebilen tek risk faktörü olan göz içi basınç (GİB) düzeyinin kontrolünü sağlamaktır.

Günümüzde glokom tedavisi için özellikle GİB yüksekliliği hedef alınmış ve buna yönelik değişik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Lazer tedavileri ve cerrahi tedavilerin varlığına rağmen, en sık kullanılan yöntem medikal tedavidir. İlk olarak 18. yüzyılın sonlarına doğru pilokarpin ile başlayan glokom tedavisinde kullanılan etken madde yelpazesi, zaman içinde oldukça genişlemiştir. Özellikle son yıllarda kullanıma giren antiglokomatöz ilaçlarla birlikte glokomun medikal tedavisi günümüzde çok etkin bir şekilde yapılabilmektedir.

Günümüzde kullanılan oküler hipotansif ajanlar beş temel grupta toplanmaktadır;<sup>2</sup>

- 1- Beta-blokörler (adrenerjik antagonistler, sempatotolitikler).
- 2- Adrenerjik agonistler (sempatomimetikler).
- 3- Kolinerjikler (parasempatomimetikler, miyotikler).
- 4- Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ).
- 5- Prostaglandin analogları.

Bu 5 ana grup ilacın varlığına rağmen, şu an için hala bu ilaçlarla yeterli düzeyde yanıt alınamayan ve körlükle sonuçlanan oldukça fazla sayıda glokomlu hasta mevcuttur. Bu nedenle son yıllarda birçok farmakolojik ve non-farmakolojik ajan araştırma aşamasında olup, bu ajanların yan etki profilleri araştırılmaktadır.<sup>3</sup> Medikal tedavideki bu gelişmeler sayesinde glokoma yönelik cerrahi tedavi oranlarında da ciddi düşüşler meydana gelmiştir.<sup>4</sup> Oldukça geniş medikal tedavi seçenekleri yanında, hedef GİB, 24 saatlik oküler perfüzyon, hasta uyumu, GİB dalgalanması ve hayat kalitesi gibi kavramlar günlük uygulamalarda ve tedavi protokollerinde yerini almaya başlamıştır. Bu derlemede, glokom ilaçlarının gelişiminden ve tedavi planlanırken göz önünde bulundurulması gereken temel ilkelerden bahsedilmeye çalışılacaktır.

## GLOKOM İLAÇLARININ GELİŞİMİ

Glokomda medikal tedavinin gelişimi oldukça uzun bir süreçte olmuştur. 1875 yılında Weber tarafından jaborandi yapraklarının özünden elde edilen pilokarpin, 50 yıl kadar tek tedavi seçeneği olarak kalmıştır. Laqueur tarafından calabar fasulyesinden elde edilen fizostigmin (eserin), glokom tedavisinde denenmiş ancak yan etkilerinin pilokarpine göre fazla olmasından dolayı iyi tolere

edilememiştir. Daha sonra 1925'te epinefrin, 1955'te asetazolamid ve 1978 yılında da timolol'un kullanımıyla medikal tedavi çeşitlilik kazanmıştır. 1990'lı yıllarda ilaç sektöründeki hızlı gelişmeyle; apraklonidin, dorzolamid (1994), brimonidin (1996), latanoprost (1996), brinzolamid (1998), travoprost (2001), bimatoprost (2001) ve tafluprost (2008) tedavi seçenekleri arasına girmiştir (Tablo 1).

## DENEYSEL AŞAMADAKİ MOLEKÜLLER

Şu an için artmış GİB tedavisine yönelik 5 ana grup antiglokomatöz ilacın varlığına rağmen, bu ilaçlarla yeterli ve istenen düzeyde GİB düşüşü sağlanamaması farklı yeni moleküller üzerinde araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur.<sup>3</sup>

## PROSTOGLANDİN ANALOGLARI

### Prostaglandin EP2/EP4

Maymunlar üzerinde yapılan hayvan deneyleri sonucunda; Prostanoid EP2 (Butaprost), EP4 ve miks EP2/4 reseptör agonistlerinin, oküler hipotansif etkileri bakımından latanoprost gibi FP reseptör agonistleriyle benzer etkilere sahip oldukları ortaya konulmuştur. GİB, uveoskleral yoldan dışa akımı artırarak azaltılır. EP2/EP4 agonistleri, oküler hipotansif etkileri en az FP agonistleri kadar iyi olan, dışa akımı artırıcı ajanlar olarak sınıflandırılabilirler. Fakat bu ajanlarla yapılan deneysel çalışmalarda hiperemi, yanma ve batma hissinin daha fazla olduğu gözlenmiştir.<sup>3</sup>

### PF-3187207 (Nitric Oxide Donating Prostaglandin Analog)

Prostaglandin analogu ve nitrik oksit (NO) kombinasyonu, PF-3187207; salin ile indüklenmiş geçici oküler hipertansiyon ve lazer ile indüklenmiş deneysel glokom modellerinde oküler hipotansif etkinliği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, NO'nun katkısı ile birlikte prostoglandin aktivitesine bağlı olarak, latanoprosttan daha etkin oküler hipotansif etki sağladığı tespit edilmiştir. Etki mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bileşik, oküler hipertansiyon tedavisi için klinik gelişme aşamasındadır.<sup>3</sup>

### Serotonin Agonistleri

Serotonin (5-hidroksi triptamin, 5-HT), memelilerde santral sinir sisteminde ve gözde bulunan önemli bir endojenöz nörotransmitterdir. 5-HT 2A agonistlerinin, deneysel normotansif ve hipertansif hayvan gözlerinde, GİB'ni etkili bir şekilde düşürdüğü ortaya konmuştur.<sup>3</sup> 5-HT reseptör analogu olan AL-34662'nin topikal uygulanmasıyla %33 oranında oküler hipotansif etki elde edilebileceği bildirilmiştir.<sup>5</sup> Ayrıca bu moleküllerin yan etkilerinin de oldukça az olduğu bildirilmiştir.<sup>5</sup>

### Dopaminerjik Agonistler ve Antagonistler

Cabergoline, D2/D3 reseptörleri üzerinden dopaminerjik etki, 5HT2 ve 5HT1A reseptörleri üzerin-

**Tablo 1:** Topikal GİB düşürücü ilaçların kullanıma sunulduğu yıllar.

• Pilokarpin	1875
• Epinefrin	1925
• Timolol	1978
• Timolol/pilocarpin	1992
• Dorzolamid	1994
• Latanoprost	
• Brimonidin	1996
• Timolol/dorzolamid	1998
• Bimatoprost	
• Travoprost	2001
• Latanoprost/timolol	
• Timolol/brimonidin	2005
• Bimatoprost/timolol	
• Travoprost/timolol	2006
• Tafluprost (prezervan içermiyor)	2008

den de serotonerjik etki gösteren ilginç bir moleküldür. Cabergoline ve diğer ergo derivelerinin (bromokriptin, lergotril, lisurid, pergolid) deneysel çalışmalarda oküler hipotansif etkileri bildirilmiştir.<sup>3</sup> Cabergolinin topikal uygulanmasında, %25-35 oranında oküler hipotansif etki elde edilmiştir.<sup>6</sup>

#### Anjiotensin (AT1) Reseptör Antagonistleri

Renin-anjiotensin hormon sistemi komponentlerinin, GİB regülasyonunda rol aldıkları yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. AT1 reseptörleri tavşan ve insan oküler dokularında bulunmaktadır. Bu reseptörler, aköz hümeör dinamiği üzerine etkili olan vazokonstrüksiyona ve ekstrasellüler matriks formasyonuna aracılık ederler. Maymunlar üzerinde yapılan bir hayvan deneyinde, ACE inhibitörü olan Enalaprilatin oküler hipotansif etkinliği gösterilmiştir. İlacın, endojenöz prostoglandin formasyonunu artırıcı etkisiyle bu etkisini gösterdiği bildirilmiştir. Topikal AT1 reseptör antagonistleri (sartanlar), oküler hipertansif maymunlarda GİB düşürmüşlerdir. Bu antagonistlerden olmesartanın, oküler hipertansif rabbitlerde uveoskleral dışa akımı artırarak GİB düşürdüğü bildirilmiştir. Fakat şu an için bilinen AT1 reseptör antagonistlerinin klinik kullanımda yeterli derecede etkili olabileceği düşünülmemektedir.<sup>3</sup>

#### ROCK İnhibitörleri

Rho GTPaz ve efektörü ROCK (Rho-associated coiled coil-forming kinase); aktin stres fiber formasyonu regülasyonunda, fokal adezyonda, hücre şekillenmesinde, hücre motilitesinde ve düz kas kontraksiyonunda sinyal yollarında görev alırlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, ROCK inhibitörlerinin önemli oküler hipotansif etkinliği olduğu ortaya konmuştur.<sup>3</sup> Bu moleküller trabeküler ağ dokusunun morfolojik yapısını değiştirerek konvansiyonel dışa akımı artırmaktadırlar. Yapılan deneysel çalışmalarda bir ROCK inhibitörü olan H-1152P molekülünün farklı konsantrasyonlarda topikal uygulanması ile %26 ile %48 oranları arasında göz içi basınç düşüşü sağlandığı bildirilmiştir.<sup>7</sup> Klinik çalışmalarda herhangi

bir sistemik yan etkisi bildirilmemiş olup, en sık gözlenen lokal yan etkisinin geçici bulber konjonktival hiperemi olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup>

#### Endotelin

Endotelial hücreler tarafından üretilen endotelin, glokomu da içeren oküler fizyoloji ve patolojide major rol oynayan potent bir vazokonstrüktör ajandır. Glokomlu hastaların ön kamara sıvılarında endotelin düzeylerinin uygun kontrol bireylerininkinden belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle birçok endotelin reseptör antagonisti deneysel çalışmalarda test edilmiştir. Avosentan (SPP 301), bir endotelin reseptör antagonisti olup, glokomatöz maymunlarda GİB'ni önemli derecede düşürdüğü tespit edilmiştir.<sup>3</sup>

#### NON FARMAKOLOJİK AJANLAR VE YAKLAŞIMLAR

Glokomun medikal tedavisinde farklı etki mekanizmalarına sahip birçok farmakolojik ajan kullanılmasına rağmen son yıllarda yapılan klinik çalışmalarla hem GİB üzerine hem de nöroproteksiyon üzerine olumlu etkilerinden dolayı birçok doğal bileşik tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Bu ürünler arasında; kuersetin (flavonoid), metilkobalamin, kurkumin (turmerik), ginkgo biloba ekstraktları, grape seed (üzüm çekirdeği), resveratrol, piknogenol, balık yağı, omega-3, alfa lipoik asit, soya sosu, yeşil çay, kahve, çikolata, N-asetil sistein, taurin, karnozin, karnitin, koenzim Q10, folik asit, glutatyon, melatonin, ginseng, wolfberry (kurt üzümü), bilberry sayılabilir. Büyük çoğunluğunun sahip olduğu antioksidan etki, nöroproteksiyonda önemli rol oynar. Bütün bu doğal bileşiklerin biyo-yararlanımı hakkında çalışmalar yetersiz olup, etkinlikleri ve güvenilirlikleri açısından daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca egzersiz ve akupunkturun da oküler hipotansif etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>3</sup>

#### İLAÇ TEDAVİ PRENSİPLERİ

Glokom tanısı konduktan sonra, belirli tıbbi tedavi ilkelerini göz önünde bulundurarak bir monoterapi veya daha fazla çoklu tedavi hipotansif ilaç kullanmak suretiyle glokomun tıbbi tedavisi uygulanır. Glokom tedavisinin amacı hastanın görme fonksiyonunu ve bu bağlamda yaşam kalitesini sürdürülebilir bir maliyet ile korumaktır.<sup>2</sup> Oldukça geniş medikal tedavi seçenekleri yanında, hasta uyumu ve hedef GİB kavramları günlük uygulamalarda ve tedavi protokollerinde yerini almaya başlamıştır.<sup>8</sup>

#### HASTA UYUMU

Tedavideki başarının en önemli faktörlerinden olan hasta uyumu son yıllarda daha spesifik olarak adherens ve persistans olarak adlandırılmaktadır. Adherans, hastanın belirli bir süre içerisinde alması gereken ilaçların ne kadarını aldığını ifade eder. Yüzde olarak ifade edilir.

Persistans ise, hastanın ilacı başladıktan sonra bırakınca ya kadar geçen süre olarak tanımlanır. Glokom hastaları için ilk yıl persistans ve adherans oranlarının sırasıyla %33-39 ve %70 olduğu bilinmektedir. Farklı glokom ilaç grupları arasında en yüksek persistans oranlarının bulunduğu grup prostoglandin analoglarıdır. Bu bilgiler doğrultusunda hekim hastanın adherans ve persistans oranlarını kontrol etmeye ve artırmaya çalışmalıdır.<sup>8-9</sup>

### HEDEF GÖZ İÇİ BASINCI

İdeal olarak sadece GİB'ni düşürmekle kalmayıp optik sinir kan akımını arttıracak, ganglion hücreleri için nöronal korunma sağlayacak ve antiapoptotik etki gösterecek bir ilaca tıbbi tedavide gereksinim bulunmakla birlikte, henüz insanlarda bu özellikleri klinik anlamda tam anlamıyla bir arada taşıyan bir tedavi ajanı bulunmamaktadır. Glokomda tıbbi tedavi planlanırken, erişilmesi gereken amaç ilk aşamada GİB'nin azaltılmasıyla optik sinir harabiyetinin önlenmesi, böylece görmenin korunduğu sağlıklı bir gözün devam ettirilmesidir.<sup>10</sup>

Bireyselleştirilmiş glokom tedavisi, hastanın bireysel gereksinimlerine göre ayarlanmış bir glokom tedavisi uygulamayı hedefler. Ağır fonksiyon kaybına uğramış hastalar ya da gözle görülür hastalığı olan genç hastalarda, risksiz ya da çok az riskli, örneğin, oküler hipertansiyonlu ve bunun dışında normal olan hastalara ya da hafif alan kaybı ve düşük GİB düzeyleri olan yaşlı hastalara göre daha agresif bir tedavi uygulanmalıdır. Kullanımda bulunan glokom ilaçları arasından seçim, hastanın yaşam kalitesini, tedavinin getirdiği masrafları ve hastanın tedaviye uyumunu değerlendirerek yapılmalıdır. Glokomun tıbbi tedavisini yaparken sadece tedavinin hedeflerini değil, aynı zamanda her bir glokom ilacının etki mekanizmalarının, yan etkilerinin, ilaç etkileşimlerinin ve kontrendikasyonlarının da bilinmesi gerekmektedir.<sup>2</sup>

Uygulamada glokom hastalarının tedavisinde hedef basınç yararlı bir kavramdır. Bu kavram, oluşacak glokomatöz hasarı engellemesi beklenen ya da hastalığın ilerleme hızını en aza indirebilecek en yüksek GİB düzeyi olarak tanımlanabilir. Bu düzey, hastalara veya gözlerle göre değişim gösterir ve kesinlikle bireyseldir. Bütün hastalar için güvenli olan tek bir GİB düzeyi yoktur.<sup>10</sup>

#### Hedef GİB;

- Tedavi öncesi GİB düzeyi (tedavi edilmemiş GİB düzeyi ne kadar düşükse, hedef GİB o kadar düşük olmalıdır).
- Glokom evresi (önceden var olan glokom hasarı ne kadar fazlaysa hedef GİB o kadar düşük olmalıdır).
- İzlem sırasındaki ilerleme hızı.
- Yaş ve yaşam beklentisi (daha genç yaşlar daha düşük GİB hedeflerini gerektirir).
- Farklı risk faktörlerinin varlığı, örneğin ekfoliasyon sendromu.

En az miktarda ilaç ve böylece en az yan etki ile istenen tedavi edici yanıtı alabilmek, değişmez hedef olmalıdır.<sup>2,10</sup>

Son yıllarda bazı araştırmacılar glokom hastalığı progresyonunda GİB seviyesi kadar, basınç dalgalanmasının (fluktuasyon) da önemli olduğunu savunmaktadır. Bu konuda en önemli veriler AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) çalışmasında elde edilmiştir.<sup>11,14</sup> Bu verilere dayanarak, araştırmacılar glokom hastalığının progresyonunu önlemek için GİB değeri yanında GİB dalgalanmalarının da kontrol altına alınması gerektiğini savunmuşlardır.<sup>12</sup>

### MONOTERAPİ

Glokomlu olgunun tedavisinde tek bir hipotansif ajanla tedaviye başlanması tercih edilmelidir. Monoterapi, hastanın özellikle sistemik hastalıklarını, yaşam biçimi ve kalitesini göz önünde bulundurarak planlanmalıdır. Tedavinin bir gözde başlatılarak diğer gözdeki GİB değişiklikleri ile karşılaştırma yapılması klinik açıdan ve tedavi ajanına yanıt bakımından oldukça yol göstericidir.<sup>2</sup>

Monoterapi sonuçlarını değerlendirme zamanı, kullanılan ilaç türüne göre belirlenmelidir. Pilocarpinle ilgili tedavi etkinliği birkaç gün veya bir hafta içinde değerlendirilebilir. Epinefrin, dipivefrin,  $\alpha$ -adrenarjik agonistler,  $\beta$ -adrenarjik antagonistler ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile ilgili tedavi değerlendirmesi 2-4 hafta sonra yapılabilir. Glokom tedavisinde prostoglandin analogları kullanıldığı takdirde GİB üzerindeki maksimum etki 6 hafta kadar uzun süre alabilir.<sup>2</sup>

Prostoglandin analogları, güçlü oküler hipotansif ajanlar olup günde 1 kez kullanımda GİB'i %25-35 oranında azaltmaktadır. Günde 1 kez kullanım özelliği, gece ve gündüz eşit olarak etkinliği ve sistemik yan etkilerinin bulunmaması monoterapi ajanı olarak seçiminde düşünülmeye gereken hususlardır. Bu grup ilaçlardan başka;  $\beta$ -adrenarjik reseptör blokörleri,  $\alpha$ -adrenarjik agonistler, topikal karbonik anhidraz inhibitörleri de glokom monoterapisinde seçilebilecek ilaçlar arasında bulunmaktadır.<sup>2,13</sup>

### ÇOKLU TEDAVİ

Glokomda belirli bir ilaç ile sonuç alınmadığı zaman yeni bir ilacın eklenmesinden ziyade kullanılmakta olan ilaç kesilerek yeni bir monoterapi ajanına mı, yoksa çoklu tedaviye mi gereksinim olduğu belirlenmelidir. Bir olguda GİB tedavi ile kontrol altına alındıktan bir süre sonra yükselirse ve bunun tedavi ajanının etkinliğinin kaybına bağlı olduğu saptanırsa yeni bir monoterapi ajanına geçilebilir. Kullanılmakta olan ilacın kısmen de olsa etkili olduğu düşünülüyorsa, ancak daha düşük bir GİB düzeyi hedefleniyorsa çoklu tedaviye geçiş yapılabilir.<sup>2,3</sup>

Çoklu tedavide dikkate alınması gereken bir husus ise, hastaya verilebilecek maksimum tıbbi tedavi ve tole-

**Tablo 2:** Glokom tedavisinde kullanılmakta olan fiks kombinasyonlar.

Ticari isim	Kombinasyon	Üretici firma
Normoglucon® Ripix®	Metipranolol %0.1+Pilokarpin HCL %2	Bausch&Lomb Novartis Pharma
Timpilo® Fotil® Equiton® Timicon®	Timolol %0.5 + %1+Pilokarpin HCL %2-4	Merch Sharp&Dohme Santen OY Merch Sharp&Dohme
Carpilo® Cosopt®	Karteolol HCL %2+Pilokarpin HCL %2 Dorzolamid HCL %2+Timolol maleat %0.5	Bausch&Lomb Merch Sharp&Dohme
Xalacom®	Latanoprost %0.005+Timolol maleat %0.5	Pfizer
Combigan®	Brimonidin %0.2+Timolol maleat %0.5	Allergan
Ganfort®	Bimatoprost %0.3+Timolol maleat %0.5	Allergan
Duotrav®	Travoprost %0.004+Timolol maleat %0.5	Alcon
Azarga®	Brinzolamid %1+Timolol maleat %0.5 (prezarvan içermiyor)	Alcon

re edilebilen maksimum tedavidir. Genel olarak 3 ayrı hipotansif moleküle eklenecek dördüncü bir molekülün GİB üzerinde belirgin bir etkisi olmayacağı gibi tıbbi tedaviye bağlı komplikasyonların da artmasına yol açabilecektir. Çoklu tedavide aynı farmakolojik gruba ait olan ajanların birlikte kullanılmaması gerekir. Çoğul tedavi etkili olmadığı takdirde ilaçların dozunu artırmak yerine, farklı ajanlarla çoğul tedavinin devam ettirilmesi gerekecektir.<sup>2,3</sup>

Çoklu tedavide;  $\beta$ -blokörlerin  $\alpha$ 2-agonistlerle, kolinerjik ajanlarla, prostoglandin analogları ile ve topikal karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte aditif etki sağlayacak şekilde kullanılması mümkündür. Kolinerjik ajanlar;  $\beta$ -blokörler ve topikal karbonik anhidraz inhibitörleri ile kombine tedavide kullanılabilirler. Prostoglandin analogları ise çoklu tedavide  $\beta$ -blokörler ve topikal karbonik anhidraz inhibitörleri ile bir arada uygulanabilirler. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri ile yapılmakta olan tedaviye eklenebilecek en uygun ilaçlar  $\alpha$ 2 agonistleri,  $\beta$ -blokörler ve prostoglandin analoglarıdır.<sup>2,3</sup> Temel olarak farklı mekanizmalarla GİB'ni düşüren ilaçların kombine kullanımı, GİB'ni daha etkili ve başarılı şekilde düşürecektir.

Glokom tedavisinde kullanılan hipotansif ilaçların birbirleriyle olan etkileşimleri dışında, hastanın diğer sağlık sorunları nedeniyle kullanmakta olduğu ilaçlarla olan etkileşimleri de büyük önem taşımaktadır.  $\beta$ -blokör tedavisi kullanılan glokomlu hastada sistemik olarak aynı grup ilaç kullanılmaktaysa sistemik  $\beta$ - blokaj için aditif bir etki ve Raynaud sendromunda alevlenme beklenmelidir. Ca-kanal blokörü kullanan glokomlularda ise  $\beta$ -blokörler bradikardi ve asistol riskini artırırken, ACE inhibitörleri ve diüretiklerin kullanıldığı durumlarda hipotansiyon gelişimine neden olabilirler. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar ise topikal  $\beta$ -blokörlerin GİB üzerindeki etkilerini azaltabilirler.<sup>2,3</sup>

$\alpha$ -2 agonistler, MAO inhibitörü tedavisi alan hastalarda abartılı adrenerjik yanıtla, örneğin taşikardi,

kardiyak aritmilere, hipertansiyon ve kollapsa neden olabilir. Aynı ilaç grubunu kullanan hastalarda SSS depresanlarının etkileri artmaktadır. Epinefrin gibi seçici olmayan adrenerjik agonistler de MAO inhibitörü, trisiklik antidepressan, dopaminerjik ajan, kalp glikosidlerini ve antihistaminikleri kullanan hastalarda daha önce tanımlanan abartılı adrenerjik yanıtla yol açabilirler. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri de hipokalemi ve digoksin alan hastalarda toksik etkilere yol açabilirler.<sup>2,3</sup>

Göze topikal ilaç kullanımında birden fazla ilacın aynı anda kullanımı gerektiğinde ilaçlar arasında en az 5 dakika zaman aralığı olmalıdır. Yapılan çalışmalarda iki ilacın 30 saniye aralıklarla damlatılması süpürme etkisi nedeniyle ilk damlatılan ilacın %45 etkinliğinin kaybına, 2 dakika aralıklarla damlatılması %15 etkinlik kaybına neden olur.

## FİKS KOMBİNASYONLAR

Yapılan birçok çalışmada hedef GİB'na ulaşılabilmesi için çoğunlukla çoklu ilaç kullanımlarının gerekli olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Tedaviye uyum, özellikle glokom gibi kronik hastalıklarda tedavi başarısını etkileyen temel noktalardandır. Bu nedenle hastanın glokom tedavisi için kullandığı ilaç ve dozaj sayısı mümkün olduğunca aza indirilmelidir. Bunu sağlamanın en kolay yolu fiks ilaç kombinasyonlarının uygulanmasıdır. İki ilacı tek şişede birleştiren fiks kombinasyonların kullanımı daha konforlu olmakta, hasta uyumu ve çoklu tedavi etkinliği artmakta, prezervan maddelere bağlı yan etkiler azalmakta (daha az prezervan madde), hasta psikolojisi olumlu yönde etkilenmekte ve ilaçların karıştırılması problemi ortadan kalkmaktadır. Farmakolojik yapısı nedeniyle kombinasyona en uygun ilaç grubu  $\beta$ -blokörlerdir ve bu ilaçlar pratikte kullanılan tüm kombinasyonlarda mevcuttur. Tablo 2'de kullanılan mevcut fiks kombinasyonlar özetlenmiştir. Tüm bu fiks kombinasyonların kullanımı, monoterapinin yeterli olmadığı olgularda hasta uyumu-

nu artırmak ve tedavi yan etkilerini azaltmak anlamında bizlere yardımcı olmaktadır.<sup>15-17</sup> Günümüzde iki ilaç fiks kombinasyonlarının yanı sıra, brinzolamide-timolol-dorzolamide üçlü fiks kombinasyonun da Faz 2 çalışması yapılmaktadır. Prostaglandin içeren üçlü fiks kombinasyonlarla ilgili çalışmalar planlama aşamasındadır.

## NÖRON KORUNMASI

Glutamatın NMDA reseptör blokörü olan memantin, glokom tedavisinde kullanımı araştırılmakta olup, deneysel aşamadır.<sup>18</sup> Glial hücrelerin nitrik oksit sentaz enzimlerini inhibe etmek üzere aminoguanidin ve L-NIL (L-N6-1-iminoetenil lizin) geliştirilmiş ve glokomdaki nöroprotektan özellikleri araştırılmaktadır. Aminoguanidin, diyabetik nefropati tedavisi için faz-3 aşamasına gelmiştir. Deneysel optik sinir travmasında, hasarlı doku etrafına toplanan ve miyelin basic protein (MBP) gibi çeşitli sinir kılıfı proteinlerine karşı spesifik reseptörler içeren T-lenfositlerin onarım için çalışmaları belirtilerek, bu proteinlere karşı immunolojik aşılama gündeme gelmiştir.<sup>19</sup>

Selektif  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör agonistleri (aprilonidin ve brimonidin) GİB'nı esas olarak hümör aköz yapımını azaltarak oluşturur. Brimonidin, GİB'ından bağımsız olarak nöroprotektif etkili olduğu bildirilmiştir. Limbal ve episkleral venlerin fotokoagülasyonu ile oluşturulan glokom modelinde, subkutanöz brimonidin verilmesi ile belirgin GİB değişikliği izlenmeksizin, retina gangliyon hücre ölümlerinde azalma saptanmıştır.<sup>20,21</sup>

$\beta$ -adrenerjik reseptör blokörlerinden betaksolol'ün, glokomda nöroprotektif etkili olduğu, bu etkisini hücre içine kalsiyum ve sodyum girişini engelleyerek yaptığı bildirilmiştir. Tüm  $\beta$ -adrenerjik blokörler içerisinde sadece metipranolol'ün antioksidan etkili olduğu söylenmektedir. Osborne, glokom patogeneğinde erken dönemde bir iskemik faktör olduğunu, hücrede ATP eksikliğine bağlı Na-K ATPaz aktivasyonunda yavaşlama ve hücrede sodyum birikimi olduğunu belirtmektedir. Hücre içi artan sodyumun Na-Ca değiştirici pompa ile hücre dışına atılırken kalsiyum hücre içine alındığını, hücrede artan kalsiyumun da çeşitli enzim ve protezları aktifleyerek hasar oluşturduğunu belirtmektedir. Bu yüzden, hücreye sodyum girişinin engellenmesinin belki de kalsiyumun girişinin bloke edilmesinden daha etkili olabileceğini savunmaktadır.<sup>22-24</sup>

Antiapoptotik tedavi yöntemleri olarak, gen terapisi ile bcl-2 overekspresyonunun sağlanması, kaspaz inhibitörleri, c-fos ve Apaf-1 gibi proapoptotik faktörlerin basılması, intravitreal Bax inhibitör peptid verilmesi gibi yöntemler araştırılmaktadır. Buna karşılık Osborne ve arkadaşları, glokomda retina gangliyon hücre ölümlerinin kesin olarak apoptozis ile meydana gelmediğini savunmaktadır. Gerekçe olarak da apoptozisde inflamasyon bulgusu olmaması gerekirken glokomlu hastalardan alınan vitre örneklerinde, sikloksijenaz-2 (Cox-2) enzim seviyesinin normal gözlere göre daha yüksek olmasını ve

nekrotik hücre ölümlerinde meydana gelen randomize DNA fragmantasyonlarının da TUNEL ile reaksiyon verebileceğini belirtmektedir.<sup>25</sup>

Hipoksi, iskemi, travma gibi nedenlerle oluşan beyin, spinal kord ve retina gangliyon hücre hasarına karşı geliştirilen, 21-aminostreoidler olarak ta bilinen "lazaroid" ler faz 3 çalışma aşamasındadır. Bu moleküller, steroid aktivitesi göstermeden serbest radikal giderici etki göstermektedirler.

Ginkgo globa ekstraktları, mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte geriye dönük olarak yapılmış bir çalışmada, tedaviden 4 hafta sonra hastalar görme alanında iyileşme bildirmiş olup, çalışmacılar bu etkinin muhtemelen kognitif fonksiyonlarda sağlanan iyileşmeden kaynaklandığını bildirmişlerdir.<sup>26</sup>

Sonuç olarak ideal nöroprotektan ilaç;

1. Nöroprotektif mekanizma; makul, bilimsel bir temelle dayanmalıdır.
2. Nöroprotektif olduğu iddia edilen ilaç güvenilir olmalı ve hasarlı bölgede etkin konsantrasyona ulaşabilmelidir.
3. İlacın etkinliği ve güvenilirliği, randomize geriye dönük klinik çalışmalarla ispat edilmelidir.

Bugün için bahsedilen 3 faktörü de kapsayan nöroprotektan ilaç bulunmamaktadır. Ancak GİB düşürülmesine rağmen glokomatöz progresyon izlenen hastalar başta olmak üzere, glokom tedavisinde önümüzdeki yıllarda tedavi alternatifleri olarak karşımıza çıkacaktır.<sup>27</sup>

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Honkanen RA, Baruah S, Zimmerman MB, et al.: Vitreous amino acid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy. Arch Ophthalmol. 2003;121:183-188.
2. Orhan M, Suyugül N, Turaçlı E, ve ark.: Glokom. Turaçlı E, Önel M, Yalvaç IS, editörler. Ankara: SFN Televizyon Tanıtım Tasarım Yayıncılık; 2003;4-76.
3. Weinreb RN, Araie M, Susanna R, et al.: Medical Treatment of Glaucoma. The 7th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Ed: Weinreb RN, Liebman J. Amsterdam: Kugler Publications; 2010.
4. Rachmiel R, Trope GE, Chipman ML, et al.: Laser trabeculoplasty trends with the introduction of new medical treatments and selective laser trabeculoplasty. J Glaucoma. 2006;15:306-309.
5. Sharif NA, McLaughlin MA, Kelly CR. AL-34662: a potent, selective, and efficacious ocular hypotensive serotonin-2 receptor agonist. J Ocul Pharmacol Ther. 2007;23:1-13.
6. Sharif NA, McLaughlin MA, Kelly CR, et al.: Cabergoline: Pharmacology, ocular hypotensive studies in multiple species, and aqueous humor dynamic modulation in the Cynomolgus monkey eyes. Exp Eye Res. 2009;88:386-397.
7. Nishio M, Sumi K, Hidaka H, et al.: The effect of the H-1152P, a potent Rho-associated, coiled, coil-formed protein kinase inhibitor, in rabbit normal and ocular hypertensive eyes. Current Eye Res. 2009;34:282-286.
8. Öge İ.: Glokomun medikal tedavisindeki yenilikler. MN Ophthalmol. 2010;17:29-35.
9. Schwartz GF, Quickley HA.: Adherence and persistence with glaucomatherapy. Surv Ophthalmol. 2008;53:57-68.
10. Singh K, Shrivastava A.: Early aggressive intraocular pressure lowering, target intraocular pressure, and a novel concept for glaucoma care. Surv Ophthalmol. 2008;53:33-38.
11. Singh K, Shrivastava A.: Intraocular pressure fluctuations: How much do they matter? Curr Opin Ophthalmol. 2009;20:84-87.

12. Bagga H, Liu JHK, Weinreb RN.: Intraocular pressure measurement throughout the 24 hour. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20:79-83.
13. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, et al.: Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one year randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:915-922.
14. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al.: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000;9:134-142.
15. Kurtulmuřođlu MÖ, Önal M.: Glokom tedavisinde fiks kombinasyonlar. *Glo-Kat.* 2007;2:149-156.
16. Collaborative Normal Tension Glaucoma Study Group: The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:498-505.
17. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al.: The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:701-713.
18. Cheung W, Guo L, Cordiero F.: Neuroprotection in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2008;85:406-416.
19. Whitcup SM.: Clinical trials in neuroprotection. *Prog Brain Res* 2008;173:323-335.
20. Wheeler L, Woldemussie E, Lai R.: Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:47-51.
21. Donello JE, Padillo EU, Webster ML, et al.: Alpha (2)-Adrenoceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:216-223.
22. Osborne NN, Chidlow G, Nash MS, et al.: The potential of neuroprotection in glaucoma treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999;10:82-92.
23. 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;62:525-528.
24. Osborne NN, Wood JP, Chidlow G.: Invited review: Neuroprotective properties of certain beta-adrenoceptor antagonists used for the treatment of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005;21:175-181.
25. Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, et al.: Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol.* 1999;83:980-986.
26. Quaranta L, Bettelli S, Uva MG, et al.: Effect of Ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2003;110:359-362.
27. Kuehn MH, Fingert JH, Kwon YH.: Retinal ganglion cell death in glaucoma: Mechanisms and neuroprotective strategies. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18:383-395.