

Prostaglandin Analogları ve Prostanidler

Prostaglandin Analogues and Prostanides

Nuray AKYOL

Geliş Tarihi - Received: 19.08.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 24.08.2015

Glo-Kat Özel Sayı 2016;11:126-131

Yazışma Adresi/Correspondence Adress:

M.D. Professor, Nuray AKYOL
TOBB ETU Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY

Phone: +90 532 472 38 21

E-Mail: nurayakyol@gmail.com

ÖZ

Prostaglandin analogları ve prostanidler tüm tedavi rehberlerinde glokomun ilk tedavi seçenekleri arasında yer alan bir ilaç grubudur. Bu derlemede prostaglandinlerin gözde etkileri, ilaçların molekül yapıları, etki mekanizmaları ve yan etkileri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Prostaglandin analogları, prostanidler, glokom.

SUMMARY

Prostaglandin analogs and prostanids is a group of molecules which takes place in the first-line treatment modalities for glaucoma. In this review, their effects on eye tissues, their structures, mode of actions and side effects are summarized.

Key Words: Prostaglandin analogs, prostanids, glaucoma.

GİRİŞ

Glokom yaygın kabul gören tanıma göre, optik sinir hasarıyla giden nörodejeneratif bir hastalıktır. Yüksek göz içi basıncı (GİB) glokomun en iyi bilinen risk faktörü olmakla kalmaz; neden-sonuç ilişkisi kurulabilen tek risk faktörü olarak ta karşımıza çıkar. Yüksek GİB tedavi edilmezse ganglion hücre kaybına, optik disk çukurlaşmasına ve irreverzibl görme kaybına yol açmaktadır. Şu an için glokomun onaylanmış tüm tedavi yöntemleri GİB'ni düşürerek progresyonu yavaşlatmayı amaçlar. GİB'nda ilave her 1 mm Hg düşüşün progresyon riskini %10 azalttığı gösterilmiştir.

Aköz humor dolaşımının serbestçe gerçekleştiği normal gözde GİB, aköz humor sekresyonu ile drenajı arasındaki dengenin korunmasıyla idame edilir. İnsanlarda aköz humor drenajının %60-80'i konvansiyonel yolla, %20-40'ı uveoskleral yolla olur. Konvansiyonel yol aköz humorü filtre eden çok katmanlı bir membrandan(trabeküler ağ), trabeküler ağdan gelen aköz humorü toplayıcı kanallara taşıyan ve ön kamarayı 360 derece çevreleyen tubuler yapıdan (Schlemm kanalı) ve Schlemm kanalındaki aköz humorü episkleral venlere ileten küçük kanallar sisteminden (toplayıcı kanaliküller) oluşur. Uveoskleral yol ise siliar kas lifleri arasından sızan aköz humorün suprakoroid mesafeye ulaşması ve venöz sisteme katılması olarak özetlenebilir. Bu iki temel dışa akım sisteminin drenajdaki payları kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Yaşla birlikte uveoskleral drenaj azalır; yaşlılıkta temel drenaj yolu konvansiyonel yoldur.

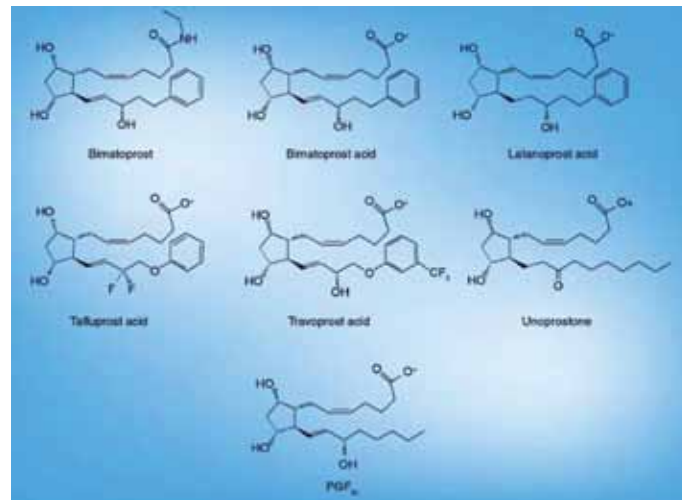
Primer açık açılı glokomda aköz humor sekresyonu artmaz; artmış GİB'nın temel nedeni drenajının azalmasıdır. Glokomatöz gözde trabeküler ağ ile Schlemm kanalı arasındaki yüzde aköz humor filtrasyonuna direnç artmıştır. Buna bağlı olarak dışa akım kolaylığı azalır, GİB yükselir ve diurnal dalgalanmalar artar. Geç sonuç olarak disk hasarı gelişir.

Göz ve Prostaglandinler

Prostaglandinler (PG) hemen tüm sistemlerde etkisi gösterilmiş moleküllerdir. En önemli etkileri düz kaslarda yol açtığı kasılıp gevşemeler ve immün cevabın regülasyonudur. Sistemik kullanım esnasında gözde ilk gösterilmiş etkiler GİB artışı ve irritasyonudur. Camras, Bito ve Eakin, 1977 yılında yayınlanan çalışmalarında PG F2 α ve PG E2'nin lokal kullanımının GİB'nı düşürdüğünü bildirdiler. Bunu, benzer moleküllerin etkilerini değerlendiren yüzlerce çalışma izledi ve 1996 yılında, glokom tedavisinde kullanılan ilk PG analogu olan Latanoprost için FDA onayı verildi. Bimatoprost ve Travoprost için FDA onayı 2001'de, Tafluprost için FDA onayı ise 2012 de alındı. Bu ilaç grubu, hali hazırda glokom tedavisinde kullanılan en etkili molekülleri içinde bulundurmaktadır. Başta EGS rehberi olmak üzere, glokom tedavi protokollerinde çoğunlukla ilk ilaç olarak tercih edilirler. Günde tek doz uygulama ve minimal yan etki ile etkin biçimde GİB düşüşü sağlarlar. Tümü PG F2 α için prodrug olan ilaçlardan Latanoprost, Travoprost, Tafluprost ve Unoproston prostanoid; Bimatoprost ise prostamid grubunda yer alır (Resim 1).

PG analoglarının etkinliği bireyler arasında büyük değişiklik gösterir. Tamamen cevapsız veya tüm grup için zayıf cevap alınan hastalar izlenebileceği gibi, daha nadiren, grubun bazı üyelerine cevap veren, diğerlerine vermeyen hastalarla da karşılaşılabilir. Yan etki profilleri de ilaçlar ve kullanıcılar arasında değişiklik gösterir.

PG analogları etkilerini hücre ve nükleus membranındaki PG reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Bilinen 9 PG reseptörü vardır. Adlandırılmaları söz konusu reseptöre hangi PG molekülünün en yüksek affinite ile bağlandığına göre yapılır.



Resim 1: PG F2 α ve analoglarının (Latanoprost, Travoprost, Tafluprost, Unoproston ve Bimatoprost) molekül yapıları.

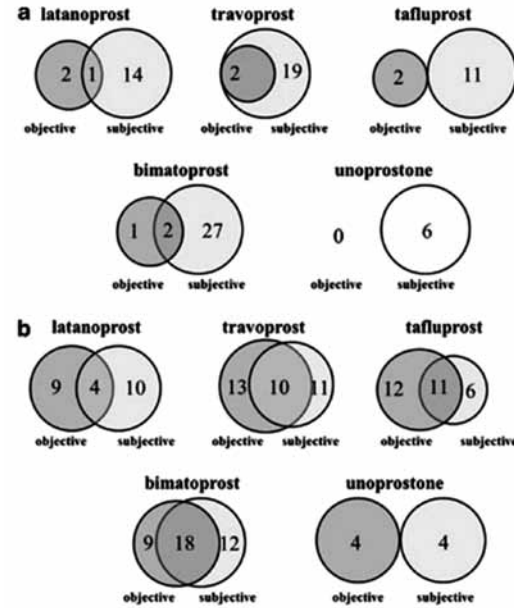
PG E molekülü en yüksek affinite ile PGE 1-4 reseptörlerine, PG D molekülü ise en yüksek affinite ile PGD 1-2 reseptörlerine bağlanır. PG F molekülü ve analoglarının en yüksek affinite ile bağlandığı reseptör PGF reseptörüdür. PG I molekülü en yüksek affinite ile PGI reseptörüne ve Tromboxan A2 molekülü de kendi adını taşıyan reseptöre yüksek affinite ile bağlanır.

Gözde FP ve EP reseptörleri başka dokuların yanında, en çok trabeküler ağ ve Schlemm kanalı hücrelerinde tanımlanmıştır. PGF2 α FP reseptörleri dışında EP1 ve EP3 reseptörlerine de bağlanır. PG analoglarının reseptör afiniteleri arasında bir takım farklar vardır; bu farklılıklar türler arasında da rastlanır. Örneğin travaprost en yüksek affinite ile FP reseptörlerine, minimal affinite ile EP 1, 3, 4 ve TP reseptörlerine bağlanır. Bimatoprost ise en yüksek affinite ile FP reseptörlerine bağlanır, etkisi büyük ölçüde FP reseptörlerine bağımlıdır. Ancak henüz klonlanmamış olmakla birlikte bunlardan ayrı bir bimatoprost reseptörü olduğunu gösteren kanıtlar da vardır. FP reseptörü içermeyen farelerde latanoprost, travoprost ve bimatoprost etkisizdir. Bu bulgu, GİB düşüşünün büyük ölçüde FP reseptörleri üzerinden gerçekleştiğinin kanıtı olarak kabul edilebilir.

Farede EP3 yokluğunda latanoprost, travoprost ve bimatoprost etkinliği azalır; EP1 ve EP2 yokluğunda ise etkinlik değişmez. Bundan, farede EP3 reseptörlerinin uyarılmasının GİB düşüşünden sorumlu olduğu sonucuna varılabilir.

Primatlarda ise, EP2 stimülasyonunun uveoskleral dışa akımı artırdığı gösterilmiştir. EP4 stimülasyonu ise, uveoskleral akımı değiştirmedikleri halde GİB'ı düşürür. Burada muhtemelen konvansiyonel yol ile bir etkileşim söz konusudur.

İnsanlarda ve farklı türlerden hayvanlarda yapılan tüm bu çalışmalar, prostaglandinler analogları ve prostamidlerin hangi yolda/sürede etkili olduğu konusunda bize önemli ipuçları vermiştir. Bu konuda neredeyse tartışmasız kabul gören en önemli nokta, bu ilaçların GİB'nda yol açtıkları azaldan büyük ölçüde siliar kastaki değişikliklerin sorumlu olduğudur. PGF 2α ve PG analogları siliar kastaki FP ve EP reseptörlerini uyararak uzun vadede kas fibrilleri arasındaki extra sellüler matrix (ESM) döngüsünü düzenler ve uveoskleral dışa akımı artırır. PG reseptörlerinin uyarılması ile siliar kas dışında, iris kökü ve sklerada da ESM degrade olur ve yeniden düzenlenir. ESM döngüsü temel olarak matris metallo-proteinazlar (MMP) ve onların doku inhibitörleri (TIMP) arasındaki dengeye bağlıdır. PGF 2 ve PG analogları siliar düz kasta MMP1, MMP3 ve MMP9 ekspresyonunu indükler; ancak MMPlar upregüle olurken TIMP düzeyleri de pek az artar. Net etki siliar kas lifleri arasındaki ESM te yeniden düzenlenmeye bağlı boşlukların artmasıdır. Bu moleküllerin hücre dışı dokusunda son derece kompleks görevleri vardır. MMP-1 interstisyel kollagenleri (temel olarak tip I, II ve III) parçalar, MMP-9 tip IV ve V kollageni parçalar. MMP-3 ise bağ dokusu yapısını için kilit bir moleküldür. Geniş bir substrat grubuna sahiptir; fibronektin, laminin, elastin, proteoglikanlar ve bazı kollagenlerin parçalanmasına katkıda bulunur. Bunun yanında MMP-1 ve MMP-9 için de düzenleyicidir. Bimatoprost ve latanoprost ESM içindeki heparin sülfat ve kondroitin sülfat içeren proteoglikanların yıkımını düzenleyen TIMP-3'ü indüklediği de gösterilmiştir.



Resim 2: İki ayrı komplikasyon için objektif ve subjektif değerlendirmeler arasındaki örtüşme. Kapak derisinde pigmentasyon (a), kirpiklerde uzama ve düzleşme (b).

Temel etki yerinin uveoskleral yol olduğu konusunda fikir birliği olsa da, PG analoglarının konvansiyonel yolda ve ganglion hücrelerinde de etkili olduklarına dair ciddi kanıtlar vardır. Latanoprost ve bimatoprost'un, yalnızca konvansiyonel yol oluşumlarını içeren insan kültürüne ön segment modelinde dışa akım kolaylığını artırdığı Bahler ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmadaki başlıca histopatolojik bulgular Schlemm kanalı endotel hücrelerinde fokal kayıp, iç duvar endotel hücrelerinin bazal membrandan ayrılması ve juktakanaliküler bölgede ESM kaybı olarak özetlenebilir. Richter ve arkadaşlarının çalışmasında 1 yıl latanoprost ve bimatoprost ile tedavi edilmiş maymun gözlerinde siliar kas ve trabeküler ağ boşluklarında artış gösterilmiştir. Bu ikincisi de, büyük olasılıkla trabeküler ağ hücrelerinde MMP üretiminin değişmesiyle olur. Latanoprost MMP -1, -3, -17 ve -24 ekspresyonunu artırır; glukozaminoglikan ve ESM degradasyonu yapan MMP-17 aggreganase-1'i aktive eder.

ESM yeniden şekillenmesinde bu yolların birden çoğunun rol oynadığı muhakkaktır; ama hangisi daha ağırlıklı olduğu bilinmemektedir. Bir yıllık tedavi sonunda gösterilen başlıca histopatolojik değişiklikler, Schlemm kanalı endotel hücrelerinde fokal kayıp ve trabeküler ağda ESM kaybıdır. ESM içindeki hücre bağlantılarında kopmalar ve trabeküler ağ septalarının çatısını oluşturan kollajenden zengin kor liflerde kayıpla beraber bunları çevreleyen bağ dokuda zayıflama saptanmıştır. Ayrıca bazı örneklerde korneoskleral trabekülümde intertrabeküler kompartmanlarda genişleme de gösterilmiştir. Sözü edilen tüm bu değişiklikler PG analoglarının geç dönem etkilerini kavramamıza yardımcı olur; ama hiçbiri erken değişiklikleri açıklamaz. In vitro ve in vivo çalışmalar bu ilaç grubu ile 2 saat içinde GIB'nda anlamlı azalma bildirmektedir.

Erken başlayan cevap büyük ölçüde EP reseptörleri aracılığıyla ve konvansiyonel yolla olur. EP2 ve EP4 reseptör aktivasyonu TM hücrelerinde kontraktilite artışına, Schlemm kanalı iç duvarını kaplayan hücrelerde ise kontraktilite azalmasına yol açar. Daha kısıtlı olmakla birlikte, uveoskleral artmış dışa akım da erken cevaba katkıda bulunur. PGF2 α ve PG analogları siliar kastaki FP ve EP reseptörlerine bağlanarak akut dönemde kasta gevşeme ve dışa akımın artmasına yol açarlar. Erken cevabın ortaya çıkışı hücre sinyalizasyon sisteminde değişikliklerle olur. PG reseptörüne bağlanan molekül, 3 temel hücre içi sinyalizasyon yolunu aktive ederek erken GİB düşüşüne neden olur: G proteine bağımlı, G protein bağımsız(Rho sinyal yolu) ve β Catenin yolları. G proteini hücre içi Ca depolarını ve protein kinaz C'yi indükleyerek mitogen activated protein kinaz(MAPK) yolunu aktive eder.

TM ve siliar kas hücrelerinde bazı erken cevap genlerinin transkripsiyonunu düzenler (EGR-1, CTGF, Hif-1 α , c-fos, Cyr61). Bu yapılarıdaki diğer transkripsiyon değişiklikleri (IGF1, fibroleukin, TRAIL....) daha uzun süreli PG analogu kullanımına bağlı olarak gelişirler.

Henüz çok yeni olmakla birlikte, PG analoglarının retinal ganglion hücrelerindeki PG reseptörlerini uyararak NO sentezini downregüle ettiği, böylece iskemik stresi azalttığı da iddia edilmektedir.

PG Analoglarının Başlıca Yan Etkileri

- Bu ilaç grubuyla tedavide izlenen başlıca yan etkiler şöyle sıralanabilir;
- Konjonktival hiperemi
- Korneal epitelial değişiklikler
- Konjonktival allerjik reaksiyonlar
- Blefarit
- Kirpiklerde uzama-kalınlaşma-kıvrıklığını kaybetme
- Kapak derisinde pigmentasyon
- Kapak derisinde-yanakta kıllanma(vellus hair)
- Üst kapak sulkusunda derinleşme
- İriste pigmentasyon
- Diğerleri...

PG analoglarının universal yan etkisi olan konjonktival hiperemi, vazodilatasyona bağlıdır ve genellikle 2-3 haftada azalır. Farklı çalışmalarda farklı sıklıklar bildirilmişse de, bu gruba ait en sık kullanılan 3 ilacı (travoprost, bimatoprost ve latanoprost) karşılaştıran 3 meta analiz sonucu şaşırtıcıdır. Birinde latanoprost ile en az (TP ve BP ile karşılaştırma), birinde bimatoprost ile en fazla (TP ve LP ile karşılaştırma) ve birinde de LP ile daha fazla (TP ile karşılaştırma) hiperemi bildirilmiştir. İlaç değişimi çalışmalarında ise geçişlerde konjonktival hiperemi açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla sadece bu yan etkiye bakarak başlangıç molekülü seçmek pek mümkün değildir. Hastalar arasındaki bireysel farklar ve preservan etkisi mutlaka akılda tutulmalıdır. Özellikle 2 hafta sonunda hiperemide azalma yerine artış olduğunda prezervanları suçlamak daha doğru olur. Preservan olarak SofZia içeren preperatlarda ve preservan içermeyen PG analoglarında oküler yüzey problemleri daha azdır.

Korneal epitelial değişiklikler fluoresein kırılma zamanında kısalma ve bazen de punktat epitelyopati şeklinde karşımıza çıkabilir. Bunlar prezervanın direkt etkisiyle olabileceği gibi, prezervana bağlı kuru göz ve izleyen epiteliopati şeklinde de izlenebilir. İlk önlem suni gözyaşlarını şemaya eklemek olmalıdır. Bu işe yaramıyorsa ilaç değiştirilmelidir. Korneal epiteliopati kompliansı belirleyen yan etkilerin başında gelir. Kirpik değişiklikleri kirpiklerde sıklaşma, uzama, kalınlaşma ve doğal kıvrımın kaybolması olarak sıralanabilir. Bu ilaçları kullanan hastalarda sık karşılaştığımız blefarit ise kapak kenarlarında preservan toksisitesi yanında, sık-uzun kirpiklerle ilgili hijyenik problemlere de bağlanabilir. Bu yan etkiler bakımından, ilaçlar arasında farklar olabilir; çalışmaların çoğunda en sık bimatoprost ile bildirilmişse de bazı çalışmalarda aralarındaki fark anlamsız bulunmuştur. Bir meta analizde sıralama şu şekilde bulunmuştur: Bimatoprost (%54) – travoprost (%46) – tafloprost (%46) – latanoprost (%26).

Kapak derisinde pigmentasyon daha seyrek izlenen bir yan etkidir; tüm ilaçlarla yaklaşık %4-6 sıklıkta görülür. İlaçlar arasında anlamlı fark yoktur; göz kapağı-yanaktaki tüylerde kalınlaşma-koyulaşma ile birlikte gidebilir. Oluşmasında ilaçla direkt temas önemlidir, bu yüzden de damladan sonra kapaklara bulaşan ilacın silinmesi-yıkanması yararlı olabilir. Bu renk değişikliği artmış melanin düzeylerinin bir sonucudur; PG analoglarının melanin metabolizmasında önemli rol oynayan tirozinaz aktivitesini artırdığı bilinmektedir.

Özellikle periokuler yan etkilerin bir bölümünün subjektif olabileceği, bir bölümünün ise var olmasına rağmen hasta tarafından farkına varılmayabileceği unutulmamalıdır.

İriste pigment değişikliği bir başka sık görülen yan etkidir ve farklı çalışmalarda farklı sıklıklar bildirilmiştir. Bir metaanalizde Latanoprost (%32), Tafloprost (%35), travoprost (%38) ve Bimatoprost (%50) arasında anlamlı fark izlenememiştir.

Beyaz ırk ve açık renk irislerde (mavi-kahve, yeşil-kahve, sarı-kahve ve karışık tonlar) daha belirgin olduğu hatırlanmalı, öncesinde hasta mutlaka uyarılmalıdır. İris renk değişikliği istemeyen hastada en azından başlangıçta bu gruptan uzak durulmalıdır. Aynı şekilde tek gözde kullanılmaktan da kaçınılmalıdır.

Üst kapak sulkusunda derinleşme (DUES; Deepening of the Upper Eyelid Sulcus) ilk kez 2004 de bimatoprost ile bildirilmiş bir yan etkidir. Nedeni tam olarak bilinmese de, PG F2'nin yağ yapımını yavaşlatması ve buna bağlı orbital yağ dokusu kitlesinde azalma sorumlu tutulmaktadır. Diğer moleküllerle de izlenebilir; Bimatoprost, travoprost, latanoprost ve tafloprost kullanan hastalarda sırasıyla %60, %50, %24, %18 oranında bildirilmiştir.

Hastalar genellikle şikayetçi değildir, hatta kaş ptozisi olan orta-ileri yaş kadınlarda kozmetik yararı olabilir! Enoftalmik, çok zayıf, sulkusu zaten çok derin hastalarda rahatsız edici olabilir. Tek taraflı kullanımda fasial asimetriye yol açıp kozmetik sorun oluşturabilir.

Diğer yan etkiler arasında, prezervanlara bağlı topikal yan etkiler, HSV keratiti aktivasyonu ve makula ödemi sayılabilir. İritasyon rahatsız edici olduğunda BAC-free (SofZia, polyquad) veya prezervansız preparatlara (Bizde yok; LP, TFP, BP) geçilmelidir. Uçuk hikayesi olan hastada dikkatle kullanılmalı, hastanın öykü vermemiş olabileceği hesaba katılarak korneal lezyon varlığında bu ihtimal akılda tutulmalıdır.

Diabetik retinopati ve komplike katarakt cerrahisi gibi, makula ödemeine yatkınlık söz konusu ise tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır. Rutin katarakt cerrahisi için tedaviye ara vermek gereksizdir; ama cerrahi komplike olduyorsa bir süre GİB kontrolü için başka bir moleküle geçilebilir. Sistemik yan etkiler çok nadirdir ve tümü geri dönebilir. Flu-like sendrom, kas-eklem ağrıları, allerjik deri reaksiyonları ve uzak cilt bölgelerinde hirsutismus başlıcalarıdır. Kompliansı düşürmek adına ve lokal yan etkiler için önerilenin tam tersine, bu yan etkiler için hastayı uyarmamakta yarar vardır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Bahler CK, Howell KG, Hann CR, et al. Prostaglandins increase trabecular meshwork outflow facility in cultured human anterior segments. *Am J Ophthalmol* 2008;145:114-9.
2. Richter M, Krauss AH, Woodward DF, et al. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:4419-26.
3. Wang JW, Woodward DF, Stamer WD. Differential effects of prostaglandin E2-sensitive receptors on contractility of human ocular cells that regulate conventional outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4782-90.
4. Inoue K, Shiokawa M, Higa R, et al. Adverse periocular reactions to five types of prostaglandin analogs. *Eye* 2012;26:1465-72.
5. Hart J, Shafranov G. Hypertrichosis of vellus hairs of the malar region after unilateral treatment with bimatoprost. *Am J Ophthalmol* 2004;137:756-7.
6. Inoue K, Shiokawa M, Wakakura M, et al. Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs. *J Glaucoma* 2013;22:626-31.
7. Kaliaperumal S, Govindaraj I, Koppurapu PK, et al. Hirsutism following the use of bimatoprost eyedrops for glaucoma. *J Pharmacol Pharmacother* 2014;5:208-10.
8. Tanna AP, Lin AB. Medical therapy for glaucoma: what to add after a prostaglandin analogs? *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:116-20.
9. Schmidl D, Schmetterer L, Garhöfer G, et al. Pharmacotherapy of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31:63-77.
10. Connor AJ, Fraser SG. Glaucoma prescribing trends in England 2000 to 2012. *Eye* 2014;28:863-9.
11. Kumagami T, Wakiyama H, Kusano M, et al. Comparison of corneal safety and intraocular pressure-lowering effect of tafluprost ophthalmic solution with other prostaglandin ophthalmic solutions. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:340-5.
12. Fuchshofer R, Kuespert S, Junglas B, et al. The prostaglandin f2 α analog fluprostenol attenuates the fibrotic effects of connective tissue growth factor on human trabecular meshwork cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30:237-45.
13. Salim S. Glaucoma in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014 ;25:93-7.
14. Niwano Y, Iwasawa A, Ayaki M. Ocular surface cytotoxicity and safety evaluation of Tafluprost, a recently developed antiglaucoma prostaglandin analogue. *Ophthalmol&Eye Dis* 2014;6:5-12.
15. Inoue K. Managing adverse effects of glaucoma medications. *Clin Ophthalmol* 2014;8:903-13.
16. Winkler NS, Fautsch MP. Effects of prostaglandin Analogues on Aqueous Humor Pathways. *J Ocular Phar Ther* 2014;30:102-109.
17. Sambhara D, Aref AA. Glaucoma management:Relative value and place in therapy of available drug treatments. *Ther Adv Chronic Dis* 2014;5:30-43.