

# GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ

## Glokomda Nöron Koruyucu Tedavi

Neuroprotective Treatment in Glaucoma

Ufuk ELGİN<sup>1</sup>

Güncel Konu

Review Article

### ÖZ

Glokom, göz içi basıncının (GİB) genelde yüksek olduğu, retinal ganglion hücre ve aksonlarının kaybı ile sonuçlanan, kronik, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalıktır. Tanıda gecikme ve tedavide yetersizlik durumunda, ciddi görme alanı ve görme keskinliği kayıpları gelişmektedir. Glokomatöz hastanın önlenmesinde ispatlanmış tek tedavi yöntemini, halen GİB'nin tıbbi ve cerrahi olarak düşürülmesi teşkil etmekte birlikte, GİB düşük olan bazı olgularda progresyon devam etmektedir. Hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan pek çok faktöre müdahale etmeyi amaçlayan nöron koruyucu tedavi yöntemleri, son yıllarda sıkça gündeme gelmektedir. Bu derlemenin amacı, diğer bazı nörodejeneratif santral sinir sistemi hastalıklarında kullanılan nöron koruyucu tedavi yöntemlerinin, glokomda kullanımı ile ilgili deneysel ve klinik çalışmaları özetlemek ve glokomda nöron koruyucu tedavinin önemini vurgulamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom, patofizyoloji, nöron koruma.

### ABSTRACT

Glaucoma, in which the intraocular pressure (IOP) is generally high, is a chronic, progressive neurodegenerative disease and is characterized by loss of retinal ganglion cells and their axons. Advanced visual acuity loss and visual field impairment may occur in the case of delayed diagnosis and inefficient treatment. Although medical or surgical reduction of IOP is the only proven method in the prevention of glaucomatous defects, progression may continue in some cases with decreased IOP. Neuroprotective treatment modalities, which aim to target many factors in the pathogenesis of the disease, are frequently mentioned in recent years. The purpose of this review is to summarize the experimental and clinical researches about neuroprotection which is used in some neurodegenerative disease of central nervous system and to emphasize the importance of neuroprotective treatment in glaucoma.

**Key Words:** Glaucoma, pathophysiology, neuroprotection.

**Glo-Kat 2011;6:Özel Sayı:90-96**

**Geliş Tarihi :** 03/06/2011

**Kabul Tarihi :** 10/06/2011

**Received :** June 03, 2011

**Accepted :** June 10, 2011

1- S.B. Ankara Uluçanlar Göz Eğitim Hastanesi 1. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.

1- M.D. Associate Professor, Uluçanlar Education and Research Hospital 1<sup>st</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY  
ELGİN U., ufukelgin@superonline.com

**Correspondence:** M.D. Associate Professor, Ufuk ELGİN  
Uluçanlar Education and Research Hospital 1<sup>st</sup> Eye Clinic, Ankara/TURKEY

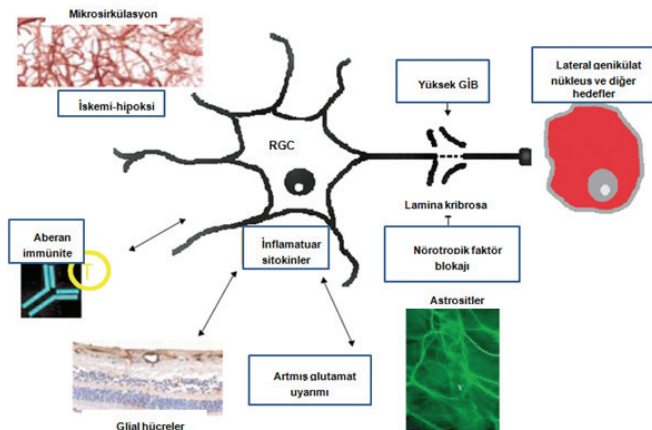
## GİRİŞ

Multifaktöryel nörodejeneratif bir hastalık olarak kabul edilen glom, dünyada körlük nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır.<sup>1-4</sup> Kronik ve ilerleyici bir biçimde retinal ganglion hücre (RGC) ve aksonlarının kaybı ile karakterize olan glomda, ciddi görme alanı ve görme keskinliği kayıpları gelişebilmektedir. Geçmiş zamanlarda göz içi basıncı (GİB) yüksekliğinin sebep olduğu düşünülen bu hastalıkta, günümüzde GİB'nin sadece bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Tedavide halen tek silah GİB'ni düşürmek gibi görünse de,<sup>5-6</sup> GİB oldukça düşürülmesine rağmen, optik sinir hasarında ilerleme gözlenen olgulara rastlanabilmektedir.<sup>7-9</sup>

Glomun patogeneğinde, GİB'nin mekanik etkisi, genetik faktörler, nörotrofik faktörlerin eksikliği, eksitotoksiste, artmış oksidatif stres, immünolojik faktörler, vasküler yetmezlik, otheregülasyon bozukluğu, nitrik oksit nörotoksitesi, ekstrasellüler matriks artmış rijiditesi gibi pek çok faktör rol oynamaktadır (Şekil 1).<sup>10-14</sup> Bu faktörlerin etkisi ile nöral hücrelerde mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gelişmekte ve apoptosiz yani programlanmış hücre ölümü neticesinde glomatöz hasar meydana gelmektedir.<sup>15-16</sup>

Nöron koruyucu ilaçlar, multiple skleroz (MS), Alzheimer, amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve Parkinson gibi bazı nörodejeneratif bir hastalıklarda kullanılmaktadır.<sup>17</sup> Nöron koruyucu ilaçların glom hastalığında kullanımı ise, son yıllarda yoğun bir biçimde gündeme gelmektedir.<sup>15,18</sup> Bu ajanlar glomatöz nöropati patogeneğinde rol oynayan pek çok faktöre etki edebilmekle birlikte, çoğunun etkisi deneysel çalışmalarda gösterilmiş olup, klinik kullanımları bulunmamaktadır. Nöron koruyucu ilaç denilebilmesi için, bu ajanların RGC ve optik sinirde spesifik hedefleri bulunmalı, bu hedeflerine uygun konsantrasyonda ulaşabilmeli, ayrıca RGC yaşamına olumlu etkileri deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmelidir.

Bu derlemenin amacı, nöron koruyucu tedavi yöntemlerinin, glomda kullanımı ile ilgili deneysel ve klinik çalışmaları özetlemek ve glomda nöron koruyucu tedavinin önemini vurgulamaktır.

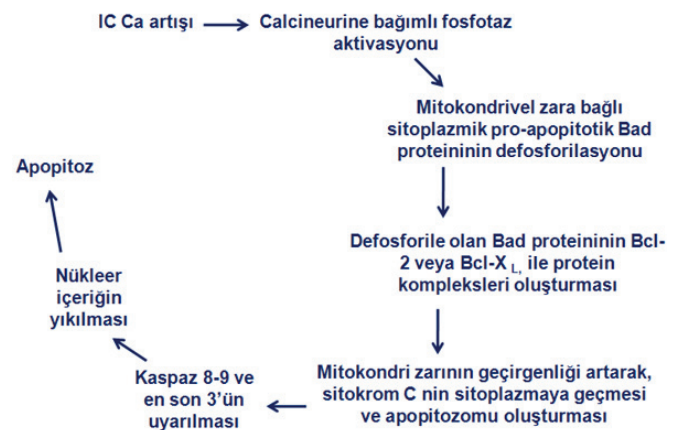


Şekil 1: Glomatöz nöropati patogeneğinde rol oynayan faktörler.

## Eksitotoksiste: Glutamik Asit ve Glutamik Asit Reseptörlerini Hedefleyen Ajanlar

Bir amino asit olan glutamik asit (GA), merkezi sinir sistemi (MSS) ve retinada, özellikle heyecan, stres gibi durumlarda hücreler arası iletişimi sağlayan önemli bir nörotransmitter olup, fizyolojik dozunu aşığı durumlarda nörotoksik etkisi bulunmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada, glom ile yüksek GA düzeyinin ilişkisi gösterilmiştir.<sup>19-21</sup> Glom patogeneğinde tetiği çeken ilk mekanizmanın GİB yüksekliği ve bazı vasküler faktörler olduğu öne sürülmekte ve bu faktörlerin nöral ve glial hücrelerde fazla miktarda GA üretimine sebep olduğu düşünülmektedir.<sup>15</sup> Ayrıca metabolizmaları bozulmuş ve strese girmiş olan bu hücreler, fazla GA'yi sinaptik ortamdan uzaklaştıramamakta ve bu da kısır döngüyü artırarak eksitotoksisteye sebep olmaktadır.<sup>15</sup> GA'in primer reseptörleri, N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörleridir. Bu reseptörlerin GA ile uyarımı ile, hücre dışı kalsiyum (Ca) iyonu hücre içine girmekte ve eksitotoksiste ve apoptosiz ile sonuçlanan bir seri reaksiyon gelişmektedir (Şekil 2).

Bir dopaminerjik amantadin derivativesi olan memantin, NMDA reseptörlerinin orta afinitede non-kompetatif antagonist olup, açık kanal blokajı yapmaktadır. Normal nöronal fonksiyonları bozmazken, ancak GA'in fizyolojik dozu aşığı durumlarda etkili olarak hücre içine Ca girişine engel olmaktadır.<sup>22</sup> Glom deneysel hayvan çalışmalarında, memantin cilt altı veya intraperitoneal enjeksiyon ve oral kullanımında, nöron koruyucu etkisi gösterilmiştir.<sup>23-24</sup> Bu çalışmalar sonucunda GA'in, nöral hücrelerde, önce nükleus, sonra diğer organeller ve en son hücre zarının tahrip olduğu sekonder dejenerasyonu önlediği bildirilmiştir. İnsanlar üzerinde faz 3 klinik çalışması halen devam etmekle birlikte, henüz yayınlanmamış olan sonuçlara göre, plasebodan etkinlik farkı bulunmamıştır (Allergan Inc. Press releases on Memantine Trials. <http://www.allergan.com/newsroom/index.htm>). NMDA reseptörleri hem RGC hem de amakrin hücrelerde bulunmasına rağmen glomda sadece RGC'lerin, glom dışı nöropatilerde ise her iki hücre tipinin de tahrip olması, bu ilişkili sonucu doğrulamaktadır.



Şekil 2: NMDA reseptör uyarımı ile hücre içine Ca girişi ve eksitotoksiste.

### Nörotrofik Faktörlerin Eksikliğini Gidermeyi Hedefleyen Ajanlar

Nöronlar yaşamlarını sürdürebilmek için, retrograd aksoplazmik akım ile elde ettikleri nörotrofik büyüme faktörlerine gereksinim duymaktadır. Bu faktörler nöral hücrenin yaşam sinyallerini artırırken, apoptosisi inhibe etmektedir.

Glokomda, lamina kribrosa rijiditesinin artması ve vasküler yetersizliklerden dolayı, aksoplazmik akım yavaşlamakta hatta durmaktadır.<sup>15,25</sup> Bu büyüme faktörlerinden başlıcaları beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF), sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4 (NT-4) tür. Bu faktörleri elde edemeyen RGC'de bir süre sonra ölüm gerçekleşmektedir. BDNF ve NGF'ün yüzey reseptörleri TrkA ve TrkB, ayrıca tüm nörotrofinlerin ortak yüzey reseptörü p75NTR retinada gösterilmiştir.<sup>15,25</sup>

Deneyisel optik sinir yaralanmaları ve glokom hayvan çalışmalarında, nörotrofik faktörlerin intravitreal enjeksiyonu ve optik gliomlu bir olguda NGF'ün damla formunda kullanımı ile nöron koruyucu etkiler gösterilmiştir.<sup>26-28</sup> Deneyisel glokom modellerinde mezenkim hücrelerin intravitreal enjeksiyonu ile, bu hücrelerin adeta bir kök hücreye dönüşerek nörotrofik faktörler salgıladıkları ve bu yolla nöron koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>29</sup> Ancak bu faktörlerin glokomda kullanımı ile ilgili, klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

### Nitrik Oksit Nörotoksitesini Hedefleyen Ajanlar

Nitrik oksit (NO), arjininden nitrik oksit sentetaz (NOS) ile üretilen bir serbest radikal olup, pek çok nörodegeneratif hastalık gibi glokom patogenezinde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>15</sup> Fizyolojik bir vazodilatör görevi görerek, optik sinir kanlanmasını artırıcı yani nöron koruyucu etkiye sahip olduğu gibi, yüksek dozlarda ise nörotoksitesite etkisi göstermektedir.<sup>15</sup>

Üç tip NOS mevcuttur:

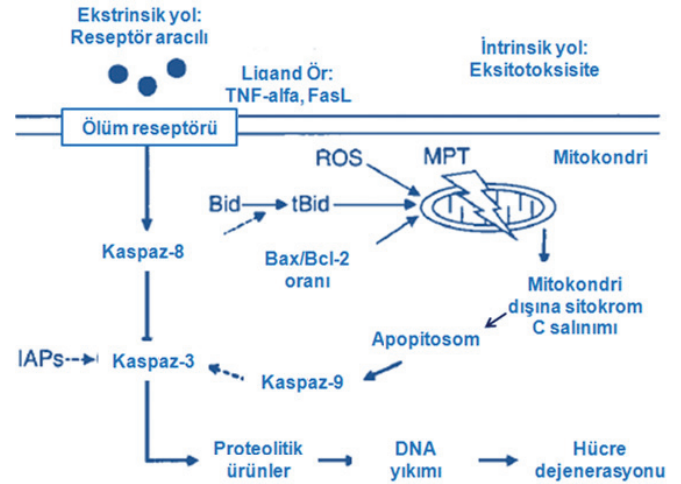
Tip 1 (NOS-1ya da nNOS) nöronal tip olup, glokomlu gözlerde lamina kribrosada gösterilmiştir.<sup>30</sup>

Tip 2 (NOS-2 ya da iNOS) indüklenen tipi olup, GİB yükseklığı ve eksitotoksitesite gibi stres durumlarında aktive olmaktadır.

Tip 3 (NOS-3 ya da eNOS) ise endotelial tiptir.

Glokomda lamina kribrosa seviyesinde aksonal harabiyet sonucunda, optik sinir başındaki reaktif astrositler, mikroglial ve nöral hücrelerden, fazla miktarda NO sentezlendiği, en çok NOS-2 olmak üzere üç tip NOS'un da aktivasyonunu arttığı bildirilmiştir.<sup>15,31-32</sup>

Yüksek NO düzeyi, serbest radikal oluşumu, NMDA reseptör aracılı hücre içi Ca alımı ve Bad-Bax protein uyarımı ile apoptosisi indüklemesi yolu ile nöral harabiyete sebep olmaktadır. Spesifik bir NOS inhibitörü halen bulunmamaktadır.



Şekil 3: İntersinik ve ekstrasinik apoptosiz yolları.

Genel bir glikalizasyon inhibitörü olan aminoguanidinin, esas NOS-2 ve kısmen NOS-1 inhibisyon etkisi olmakla beraber, deneyisel glokom çalışmalarında plasebodan farkı gösterilememiştir.<sup>15,33</sup>

### Apoptosiz İnhibisyonunu Hedefleyen Ajanlar

Programlanmış hücre ölümü olan apoptosiz, hücrenin, önce nükleer içeriği, ardından diğer organelleri ve en son zarının harap olduğu, yavaş gelişen sekonder dejenerasyonudur.<sup>15</sup> Hücre zarının harabiyeti sonucunda hücrenin şişerek hızlı ölümü, yani primer dejenerasyondan farklılık göstermektedir. Apoptosizi intrinsik ve ekstrasinik bazı olaylar tetiklemektedir (Şekil 3).

İntersinik faktörler, Şekil 2'de gözlenen NMDA aracılı hücre içi Ca girişi ve eksitotoksitesitedir. Ekstrasinik faktörler ise TNF-alfa ve FasL gibi ölüm reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşmektedir (Şekil 3).<sup>15</sup>

Bcl-2 protein ailesi, mitokondriyal zara bağlı olan hücre içi apoptosiz düzenleyicileridir. Bunlardan Bcl-2 ve Bcl-XL apoptosizi inhibe ederken, Bad, Bax ve Bid ise apoptosizi indüklemektedir. Kaspaz enzimlerinin de, apoptosiste çok önemli görevleri bulunmaktadır. Kaspaz 8 ve 9 öncü enzimlerken, kaspaz 3 esas etkili enzimdir.<sup>15</sup>

Glokomda apoptosizi önlemeye yönelik tedavi, apoptosiz karşıtı hücre dışı sinyaller ile düzenlenen özel kinazların (ERK ve Akt) aktivasyonu sonucunda, Bcl-2 ve Bcl-XL'i arttırmak yoluyla gerçekleştirilebilir. Daha sonraki bölümlerde daha detaylı anlatılacağı gibi, brimonidin ve bir keton cismi olan lityum asetoasetat, bu şekilde nöron koruyucu etki göstermektedir.

Bir immünofilin olan FK-506'nın ise, deneyisel çalışmalarda Bad inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir.<sup>15,34-35</sup> Kaspaz enzim inhibitörlerinin deneyisel çalışmalarda nöron koruyucu etkileri gösterilmiştir.<sup>36-37</sup>

Orak kullanımlı bir kaspaz inhibitörü olan pralnakanın romatoid artrit hastalığında kullanımı ile ilgili faz 2 klinik çalışması halen devam etmektedir.

### Oksidatif Stres İnhibisyonunu Hedefleyen Ajanlar

Hücrelerde hergün binlerce oksidatif reaksiyon meydana gelmekte ve bunun sonucunda serbest radikaller oluşmaktadır. Kuvvetli reaktanlar olan serbest radikaller, elektron kaybetmiş oksijen kaynaklı ürünler olup (Ör: O<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH-), elektron açlığı çekmektedirler.

Bundan dolayı başta hücre zarı olmak üzere pek çok yapı ile hızla reaksiyona girerek, protein yıkımı, lipid peroksidasyonu ve nükleik asit dejenerasyonuna sebep olmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir. Bunlara ihtiyaç duydukları elektronu vererek hücrelere yapacağı zarara engel olabilecek antioksidanların varlığı, tüm hastalıklarda olduğu gibi glokomda da çok önemlidir. Süperoksit dismutaz, katalaz, askorbik asit ve redükte glutatyon vücudun doğal antioksidan sistemleridir.<sup>15,38-39</sup>

Glokomda, iskemi ve eksitotoksisite nedeniyle strese girmiş ve metabolizması artmış RGC ve reaktif glial hücrelerde serbest radikal oluşumu artar.<sup>15</sup> Ayrıca glokom ile ilgili yapılan pek çok çalışmada, antioksidan eksikliği bildirilmiştir.<sup>38-39</sup> Glokomda bir antioksidan olan alfa Tokoferol (Vitamin E) ile ilgili pek çok deneysel ve klinik çalışma bulunmaktadır.<sup>40-42</sup> Diet ile vitamin E alımı az olan ratlerde daha fazla RGC harabiyeti,<sup>41</sup> vitamin E tedavisi alan glokom olgularında oküler kan akımlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>42</sup>

Egb 761 ginkgo biloba ağacının yapraklarından elde edilen potansiyel bir antioksidan maddedir.<sup>43-45</sup> Sağlıklı bireylerde oküler kan akımını arttırdığı gösterilmiştir.<sup>43</sup> Normal basınçlı glokom olgularında kullanımının, görme alanı üzerine olumlu etkileri bildirilirken, GİB üzerine etkisi gösterilememiştir.<sup>44</sup> Yine Houry ve ark., glokomlu olgularda yaptıkları klinik çalışmada, egb 761 ekstresi kullanım öyküsü ile glokom sıklığı arasında ilişki saptanamamıştır.<sup>45</sup>

### İmmünite ile İlgili Mekanizmaları Hedefleyen Ajanlar

Glokomun bir otoimmün hastalık olup olmadığı sorusu, yıllardan beri gündeme gelmekte, antijen olarak ta ısı şok proteinleri (HSP) ve miyelinizasyon ile ilgili proteinler düşünülmektedir.<sup>15</sup> HSP stres proteinleri olup, pek çok hücre tarafından özellikle ısı değişimi, anoksi, beslenme bozukluğu gibi durumlarda sentezlenmektedir. Bu proteinler adeta, vücudun savunma mekanizmalarından birini teşkil etmektedir.

Bu proteinlerin glokomlu olgularda ve deneysel çalışmalardaki hayvanlarda fazla salındığı bildirilmiştir. Ancak glokomda artmış düzeyleriyle, ters etki olarak antijenik uyarım yaptığı ileri sürülmektedir.<sup>46</sup>

Geranil geranil aseton (GGA) mide ülseri tedavisinde kullanılan bir ajan olup, HSP70'in üretilmesini uyarmaktadır. Bu etkisi ile deneysel çalışmalarda nöron koruyucu etkinliği gösterilmiştir.<sup>47</sup> Glokomda, optik sinirde lokalize immün sistem aktivasyonu olduğu, özellikle

aktive T lenfositlerin hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu da, glokom tedavisinde aşılama ve immünomodulasyon tedavilerini akla getirmektedir.<sup>15</sup>

Miyelin bazik proteine (MBP) spesifik T lenfositlerin pasif transferi ile, optik sinir bölgesindeki antijenik proteinlerin etkisiz hale getirilmeleri bir tedavi yaklaşımıdır.

Ayrıca bu şekilde, lokal immünite uyarılarak mikrogial hücrelerin aktivasyonu ve RGC yaşamı için bazı desteklerin sağlanması amaçlanmaktadır.<sup>48</sup>

Aktif immünizasyon yani aşılama ise, glatiramer asetat (kopolimer-1/cop-1) proteini kullanılır. Lokal antijenik protein transferi ile, bunun otoantijenleri taklit etmesi, otoimmünite kazanmış T lenfositlerle çarpaz reaksiyona girerek RGC harabiyetine engel olduğu düşünülmektedir. Bu aşılamanın MS hastalığı için FDA onayı mevcuttur.<sup>49</sup>

### Kalsiyum ve Diğer İyon Kanalları ve Renin-Anjiyotensin Sistemini Hedefleyen Ajanlar

Vücutta, reseptör aracılı (ör:NMDA reseptörü), voltaj bağımlı ve depo kontrollü olmak üzere üç tip Ca kanalı bulunmaktadır. Özellikle reseptör aracılı Ca kanalları, glokom patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (Şekil 2). Glokomda kalsiyum kanal bloker'lerinin kullanımı, esas olarak kan dolaşımını arttırmaya yönelik olsa da, deneysel çalışmalarda eksitotoksisiteye engel olarak nöron koruyucu etkileri gösterilmiştir.<sup>50-52</sup> Özellikle normal basınçlı glokom ile ilgili klinik çalışmalarda, dolaşımı artırıcı etkileri bildirilmiştir.<sup>52</sup> Ayrıca bu ilaçlar, bu etkilere ilaveten, endotelin-1 (ET-1) salınımını azaltarak, ET-1'in kan dolaşımını ve aksoplazmik akımı azaltıcı etkilerini de engel olmaktadır.<sup>50</sup>

Voltaj bağımlı sodyum (Na) kanallarının blokajının da, nöron koruyucu etkileri gündeme gelmektedir.<sup>33,53</sup> Bir antiepileptik olan ve Na kanal inhibisyonu yapan fentoinin, deneysel çalışmalarda RGC yaşamı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.<sup>53</sup> Renin-anjiyotensin sistemi (RAS), sistemik kan basıncı kontrolü ve elektrolit dengesinde önemli bir yere sahip bulunmaktadır.

Anjiyotensin-1'i anjiyotensin-2'ye çeviren anjiyotensinojen konvertin enzim inhibitörlerinin (ACE) kan dolaşımını artırıcı etkileri yanında, kininaz II enzim blokajı ile bradikinin düzeyini artırıcı ve bu etkiyle prostaglandin sentezini artırıcı, GA sentezini ise azaltıcı fonksiyonları bulunmaktadır.<sup>54</sup> Bradikinin retinal nöral hücre kültürlerinde nöron koruyucu etkileri, ayrıca Deneysel çalışmalarda, eksitotoksisiteye engel olarak nöron koruyucu etkileri gösterilmiştir.<sup>55</sup>

### Biyoenerjik Tedavi Yaklaşımları

Glokomda, mitokondriyel fonksiyonların bozularak hücre için gerekli enerjinin yeterince üretilmediği ve bunun da RGC yaşamı üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir.<sup>15</sup>



Biyoenerjik tedavi yaklaşımları, mitokondriyel fonksiyonlara etki ederek ATP üretimini arttırmaya yönelik yöntemlerdir. ALS ve Parkinson hastalığında, beyin travmaları ve deneysel glokom modellerinde nöron koruyucu etkileri gösterilmiştir.<sup>56-57</sup> Her biri aerobik ve anaerobik solunumda görevli olan koenzimQ'nun, bir NADH öncüsü olan nikotinamidin, kreatinin kinaz aktivasyonu ile kreatinin ve ayrıca anaerobik solunumu uyarımı yolu ile kısa süreli hipergliseminin, ATP üretimini arttırmak suretiyle nöron koruyucu etkileri bildirilmiştir.<sup>56-57</sup>

### Anti-Glokomatöz Ajanlar

**Brimonidin Tartrat:** Bir alfa-2 mimetik adrenerjik ajan olan brimonidin, GİB düşürme yanında nöron koruyucu etkisi de, deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Nöron koruyucu etkinliği, esas olarak hücre dışı sinyaller ile düzenlenen özel kinazların (ERK ve Akt) aktivasyonu sonucunda, anti-apoptotik protein olan Bcl-2'yi arttırmak yoluyla gerçekleşmektedir.

Bunun yanında özel protein kinazları uyararak apoptotik yolları inhibisyon, nörotrofik faktör salınımı, GA salınım inhibisyonu ve doğrudan NMDA reseptör inhibisyonu gibi etkileri de bulunmaktadır.<sup>18,58-60</sup>

Düşük basınçlı glokom grubunu yayınladıkları son çalışmada, brimonidin kullanan olgularda timolol maleata oranla, görme alanında daha az progresyon bildirilmişlerdir.<sup>61</sup>

**Beta-Blokerlar:** Betaksolol ve daha az olarak diğer beta-bloker ajanların, glokom deneysel çalışmalarında, nöron koruyucu etkileri bildirilmiştir. Voltaj bağımlı Ca ve Na kanal blokajı ile eksitotoksisteye engel olarak bu etkilerini gerçekleştirmektedirler.<sup>62-63</sup> Ayrıca klinik çalışmalarda, glokomlu olgularda oküler kan akımını arttırıcı etkilerine ilaveten, görme alanı progresyonuna yönelik olumlu etkileri de saptanmıştır.<sup>64</sup>

**Prostaglandin (PG) Anologları:** Glokomda güçlü GİB düşürücü etkileri nedeniyle en çok tercih edilen ilaçlardan olan PG anologlarının, deneysel çalışmalarda, mekanizması net olarak aydınlatılmamasına rağmen, nöron koruyucu etkileri bildirilmiştir. Bu etkinin siklooksijenaz-2 aktivasyonuna negatif feedback etkisi ile eksitotoksisteyi önlemek yoluyla olduğu düşünülmektedir.<sup>65</sup>

**Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ):** KAİ'nin GİB düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, koroid ve optik sinir kanlanmasını arttırdığı bilinmektedir.<sup>65</sup>

### Doğal Ürünler-Besinler

Omega-3 yağ asitlerince zengin besinler (ör: yağlı balıklar, deniz ürünleri), karnitin içeren besinler (kırmızı et, balık, kümes hayvanları), resveratrol içeren besinler (siyah üzüm, kırmızı şarap), kurkumin (zerdeçal) olarak bilinen hint baharatı, kafeinli içkiler, içerisinde bol miktarda antioksidan barındıran vitamin C ve vitamin E barındıran sebze ve meyveler bu grupta sayılmaktadır.

Çoğu antioksidan özellikleri ve oküler kan akımını arttırıcı özellikleri ile etkili olmaktadır. Ayrıca çoğunun, mekanizmaları çok net olmasa da, NMDA reseptörler üzerinden eksitotoksisteyi önleyici etkileri bulunmaktadır.<sup>66-67</sup>

### Diğer Tedavi Yaklaşımları

**Östrojen:** Erken menapozun primer açık açılı glokom için bir risk faktörü olduğu ve hormon replasmanı alan kadınlarda oküler kan akımının daha iyi olduğu bildirilmiştir.<sup>68-69</sup>

Bu sonuçlar da, glokom ile östrojen arasında bir ters ilişkiyi akla getirmektedir. Retina ve koroidde östrojen reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda östrojenin, eksitotoksisteyi engelleyici etkileri gösterilmiştir.<sup>70</sup>

**Melatonin:** Deneysel glokom çalışmalarında, antioksidan özelliği nedeniyle, nöron koruyucu etkisi gösterilmiştir.<sup>71</sup>

**Aspirin:** Antiinflamatuvar, dolaşımı arttırıcı ve ayrıca hipotermi etkisi nedeniyle, nöron koruyucu özelliği öne sürülmektedir.<sup>72</sup>

**Eritropoietin:** Bir hematopoetik sitokin olup, glokom deneysel çalışmalarında, memantin benzeri nöron koruyucu etkisi gösterilmiştir.<sup>73</sup>

**Kannabinoidler:** Esrar ve türevleridir. GİB'ni düşürmeleri yanında deneysel çalışmalarda, mekanizması tam bilinmemekle beraber nöron koruyucu etkisi gösterilmiştir.<sup>74</sup>

**Magnezyum (Mg):** Bir fizyolojik Ca kanal bloker olan Mg'un, kan akımını arttırıcı etkisi bilinmektedir. Aydın ve arkadaşlarının normal basınçlı glokom olguları ile yaptıkları klinik çalışmada, 1 aylık oral Mg preparatı alımının oküler kan akımı üzerine etkileri saptanmazken, görme alanı üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir.<sup>75</sup>

**Helikobakter Piloni (HBP) Eradikasyonu:** HBP'ye bağlı gastrointestinal sistem problemlerine ülkemizde de çok sık rastlanmaktadır. HBP enfeksiyonu ile glokom ilişkisi arasında pek çok yayınlanmış çalışma bulunmaktadır.<sup>76</sup> HBP kronik bir inflamasyona sebep olarak inflamatuvar sitokinlerin açığa çıkmasına, artmış NOS-2 aktivasyonu ve ET-1 düzeyine ve oksidatif stres ve apoptosis indüklenmesine sebep olmaktadır.<sup>77</sup> HBP tedavisinin nöron koruma üzerine olumlu etkisi olabileceği öne sürülmektedir.<sup>77</sup>

### SONUÇ

Glokomda nöron koruyucu tedavi alanında pek çok çalışmalar yapılmakla beraber, çoğunun etkinliği, hayvanlar üzerinde yapılmış deneysel glokom modellerinde gösterilmiştir. Kısım de olsa insanlar üzerinde yapılmış klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlar, ilerisi için ümit vermektedir. Kök hücre nakli ve gen tedavisi, gelecekteki muhtemel en önemli glokom tedavi yöntemleri arasında ki yerini alacaktır.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, et al.: Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res.* 2008;173:3-14.
2. Cook C.: Glaucoma in Africa: size of the problem and possible solutions. *J Glaucoma.* 2009;18:124-128.
3. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP.: Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:643-662.
4. Liu M, Duggan J, Salt TE, et al.: Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp Eye Res.* 2011;92:244-50.
5. Boland MV, Quigley HA, Lehmann HP.: The impact of risk calculation on treatment recommendations made by glaucoma specialists in cases of ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2008;17:631-638.
6. Manni G, Oddone F, Parisi V, et al.: Intraocular pressure and central corneal thickness. *Prog Brain Res.* 2008;173:25-30.
7. Sommer A.: Collaborative normal-tension glaucoma study. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:776-777.
8. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al.: Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108:1943-1953.
9. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al.: Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268-1279.
10. Quigley HA.: Glaucoma. *Lancet.* 2011;377:1367-1377.
11. Salim S, Shields MB.: Glaucoma and systemic diseases. *Surv Ophthalmol.* 2010;55:64-77.
12. Leske MC.: Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009;20:73-78.
13. Kong GY, Van Bergen NJ, Trounce IA, et al.: Mitochondrial dysfunction and glaucoma. *J Glaucoma.* 2009;18:93-100.
14. Tektas OY, Lütjen-Drecoll E.: Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009;88:769-775.
15. Baltmr A, Duggan J, Nizari S, et al.: Neuroprotection in glaucoma - Is there a future role? *Exp Eye Res.* 2010;91:554-566.
16. Qu J, Wang D, Grosskreutz CL.: Mechanisms of retinal ganglion cell injury and defense in glaucoma. *Exp Eye Res.* 2010;91:48-53.
17. Lauterbach EC, Shillcutt SD, Victoroff J, et al.: Psychopharmacological neuroprotection in neurodegenerative disease: heuristic clinical applications. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22:130-154.
18. Danesh-Meyer HV.: Neuroprotection in glaucoma: recent and future directions. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22:78-86.
19. Brandt SK, Weatherly ME, Ware L, et al.: Calcium preconditioning triggers neuroprotection in retinal ganglion cells. *Neuroscience.* 2011;13;172:387-397.
20. Bunting H, Still R, Williams DR, et al.: Evaluation of plasma glutamate levels in normal tension glaucoma. *Ophthalmic Res.* 2010;43:197-200.
21. Guo L, Salt TE, Maass A, et al.: Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47:626-633.
22. Ju WK, Lindsey JD, Angert M, et al.: Glutamate receptor activation triggers OPA1 release and induces apoptotic cell death in ischemic rat retina. *Mol Vis.* 2008;14:2629-2638.
23. Chidlow G, Wood JP, Casson RJ.: Pharmacological neuroprotection for glaucoma. *Drugs.* 2007;67:725-759.
24. Kavirajan H.: Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8:89-109.
25. Bessero AC, Clarke PG.: Neuroprotection for optic nerve disorders. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:10-15.
26. Bai Y, Xu J, Brahimi F, et al.: An agonistic TrkB mAb causes sustained TrkB activation, delays RGC death, and protects the retinal structure in optic nerve axotomy and in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:4722-4731.
27. Bai Y, Shi Z, Zhuo Y, et al.: In glaucoma the upregulated truncated TrkC.T1 receptor isoform in glia causes increased TNF-alpha production, leading to retinal ganglion cell death. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6639-6651.
28. Chiaretti A, Falsini B, Servidei S, et al.: Nerve Growth Factor Eye Drop Administration Improves Visual Function in a Patient With Optic Glioma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:13469-13474.
29. Joe AW, Gregory-Evans K.: Mesenchymal stem cells and potential applications in treating ocular disease. *Curr Eye Res.* 2010;35:941-952.
30. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M.: Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:497-503.
31. Kaur C, Foulds WS, Ling EA.: Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol.* 2008;2:879-889.
32. Pang IH, Johnson EC, Jia L, et al.: Evaluation of inducible nitric oxide synthase in glaucomatous optic neuropathy and pressure-induced optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:1313-1321.
33. Chidlow G, Wood JP, Casson RJ.: Pharmacological neuroprotection for glaucoma. *Drugs.* 2007;67:725-759.
34. Wu HY, Tomizawa K, Oda Y, et al.: Critical role of calpain-mediated cleavage of calcineurin in excitotoxic neurodegeneration. *J Biol Chem.* 2004;279:4929-4940.
35. Munemasa Y, Kitaoka Y, Kuribayashi J, et al.: Modulation of mitochondria in the axon and soma of retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *J Neurochem.* 2010;115:1508-1519.
36. Kisiswa L, Albon J, Morgan JE, et al.: Cellular inhibitor of apoptosis (cIAP1) is down-regulated during retinal ganglion cell (RGC) maturation. *Exp Eye Res.* 2010;91:739-747.
37. Ross J, Brough D, Gibson RM, et al.: A selective, non-peptide caspase-1 inhibitor, VRT-018858, markedly reduces brain damage induced by transient ischemia in the rat. *Neuropharmacology.* 2007;53:638-642.
38. Oshida E, Matsumoto Y, Arai K.: Free radicals in the aqueous humor of patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:653-660.
39. Tezel G, Yang X, Luo C, et al.: Oxidative stress and the regulation of complement activation in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5071-5082.
40. Engin KN.: Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis.* 2009;15:855-860.
41. Ko ML, Peng PH, Hsu SY, et al.: Dietary deficiency of vitamin E aggravates retinal ganglion cell death in experimental glaucoma of rats. *Curr Eye Res.* 2010;35:842-849.
42. Engin KN, Engin G, Kucuk Sahin H, et al.: Clinical evaluation of the neuroprotective effect of alpha-tocopherol against glaucomatous damage. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:528-533.
43. Lesk MR, Waqszilber M, Deschenes MC.: The effects of systemic medications on ocular blood flow. *Can J Ophthalmol.* 2008;43:351-355.
44. 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.
45. Khoury R, Cross JM, Girkin CA, et al.: The association between self-reported glaucoma and ginkgo biloba use. *J Glaucoma.* 2009;18:543-545.
46. Joachim SC, Wax MB, Seidel P, et al.: Enhanced characterization of serum autoantibody reactivity following HSP 60 immunization in a rat model of experimental autoimmune glaucoma. *Curr Eye Res.* 2010;35:900-908.
47. Ishii Y, Kwong JM, Caprioli J.: Retinal ganglion cell protection with geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1982-1992.
48. Joachim SC, Reichelt J, Berneiser S, et al.: Sera of glaucoma patients show autoantibodies against myelin basic protein and complex autoantibody profiles against human optic nerve antigens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246:573-580.
49. Schwartz M.: Modulating the immune system: a vaccine for glaucoma? *Can J Ophthalmol.* 2007;42:439-441.
50. Araie M, Mayama C.: Use of calcium channel blockers for glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30:54-71.
51. Fitzgerald M, Payne SC, Bartlett CA, et al.: Secondary retinal ganglion cell death and the neuroprotective effects of the calcium channel blocker lomerizine. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:5456-5462.

52. Luksch A, Rainer G, Koyuncu D, et al.: Effect of nimodipine on ocular blood flow and colour contrast sensitivity in patients with normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:21-25.
53. Hains BC, Waxman SG.: Neuroprotection by sodium channel blockade with phenytoin in an experimental model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:4164-4169.
54. Hirooka K, Shiraga F.: Potential role for angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2007;1:217-223.
55. Yang H, Hirooka K, Fukuda K, et al.: Neuroprotective effects of angiotensin II type 1 receptor blocker in a rat model of chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50:5800-5804.
56. Russo R, Cavaliere F, Rombolà L, et al.: Rational basis for the development of coenzyme Q10 as a neurotherapeutic agent for retinal protection. *Prog Brain Res.* 2008;173:575-582.
57. Schober MS, Chidlow G, Wood JP, et al.: Bioenergetic-based neuroprotection and glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008;36:377-385.
58. Aktaş Z, Gürelik G, Akyürek N, et al.: Neuroprotective effect of topically applied brimonidine tartrate 0.2% in endothelin-1-induced optic nerve ischaemia model. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35:527-534.
59. Dong CJ, Guo Y, Agey P, et al.: Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4515-4522.
60. Arthur S, Cantor LB.: Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. *Exp Eye Res.* 2011;20.
61. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al.: Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:671-681.
62. Holló G.: Pharmacological neuroprotection for glaucoma. *Drugs.* 2007;67:2291.
63. Wood JP, Schmidt KG, Melena J, et al.: The beta-adrenoceptor antagonists metipranolol and timolol are retinal neuroprotectants: comparison with betaxolol. *Exp Eye Res.* 2003;76:505-516.
64. Elgin U, İlhan B, Batman A, et al.: Oküler hipertansiyonlu olgular da betaxolol kullanımının, glokomatöz görme alanı defektlerini önlemedeki etkisi. *Med Net Oftalmol.* 2002;9:24-25.
65. Hernández M, Urcola JH, Vecino E.: Retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of glaucoma following brimonidine, latanoprost or combined treatments. *Exp Eye Res.* 2008;86:798-806.
66. Nguyen CT, Bui BV, Sinclair AJ, et al.: Dietary omega 3 fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:756-762.
67. Pasquale LR, Kang JH.: Lifestyle, nutrition, and glaucoma. *J Glaucoma.* 2009;18:423-428.
68. Lee AJ, Mitchell P, Rochtchina E, et al.: Blue Mountains Eye Study. Female reproductive factors and open angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1324-1328.
69. Battaglia C, Mancini F, Regnani G, et al.: Hormone therapy and ophthalmic artery blood flow changes in women with primary open-angle glaucoma. *Menopause.* 2004;11:69-77.
70. Russo R, Cavaliere F, Watanabe C, et al.: 17Beta-estradiol prevents retinal ganglion cell loss induced by acute rise of intraocular pressure in rat. *Prog Brain Res.* 2008;173:583-590.
71. Belforte NA, Moreno MC, de Zavalía N, et al.: Melatonin: a novel neuroprotectant for the treatment of glaucoma. *J Pineal Res.* 2010;48:353-364.
72. Attarzadeh A, Hosseini H, Nowroozizadeh S.: Therapeutic potentials of aspirin in glaucomatous optic neuropathy. *Med Hypotheses.* 2006;67:375-377.
73. Zhong L, Bradley J, Schubert W, et al.: Erythropoietin promotes survival of retinal ganglion cells in DBA/2J glaucoma mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1212-1218.
74. Yazulla S.: Endocannabinoids in the retina: from marijuana to neuroprotection. *Prog Retin Eye Res.* 2008;27:501-526.
75. Aydin B, Onol M, Hondur A, et al.: The effect of oral magnesium therapy on visual field and ocular blood flow in normotensive glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:131-135.
76. Izzotti A, Saccà SC, Bagnis A, et al.: Glaucoma and Helicobacter pylori infection: correlations and controversies. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1420-1427.
77. Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, et al.: Neuroprotection in glaucoma: Is there a future role of Helicobacter pylori eradication? *Exp Eye Res.* 2011;92:436-438.