

seviyede hasarın ilerlemesi beklenmez, 12 mmHg kabul edilebilir bir sınır olup hasar gelişme riski düşüktür. Aynı hasta için 16 mmHg riskli olup görme alanı kaybı ilerleyebileceğinden medikal tedavide kullanılan ilaç arttırılmalı, maksimum medikal tedavi alıyorsa cerrahi düşünülmelidir (1).

GİB istenen seviyelerde tutulsa bile bazı olgularda hasar ilerleyicidir. Tanı sırasındaki ilk GİB'nin yüksek olması, kadın cinsiyet, aile öyküsü, ileri yaş, yüksek myopi, optik sinir başında doğumsal geniş çanaklaşma, optik sinir başında asimetrik çanaklaşma, vasküler yetmezlik, diyabet, anemi, obezite, sigara başlıca risk faktörleridir (3).

Kombine İlaç Kullanımı

PAAG'da tedaviye genellikle ilk olarak tek ilaçla başlanır, eğer bununla yeterli kontrol sağlanamıyorsa tedaviye yeni bir ilaç eklenir. Yüksek riskli olgular ise genellikle maksimal medikal tedavi ile karşımıza gelirler. Kural olarak kullanılan ilaçların aditif olması gerekmektedir. Aditif etkinin belirlenmesi için bir göz kontrol amacı ile tutulur ve ilaç tek göze başlanır.

Beta blokerler ile adrenerjik agonistler zayıf aditif etkilidirler. Adrenerjik ajanlar selektif olmayan beta blokerler ile zayıf aditif etki gösterirken, selektif beta blokerlerle daha büyük aditif etki gösterirler. Beta blokerler ile miyotik ajanlar, beta bloker-adrenerjik ajan kombinasyonuna göre daha fazla aditif etkilidir. Beta blokerler ve karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) hümor aköz yapımını inhibe ettikleri için parsiyel aditif etki gösterirler. Yine miyotikler ve adrenerjik agonistler parsiyel aditif etkilidirler. Miyotikler dışa akımı arttırdığı için, karbonik anhidraz inhibitörleri de yapımı azalttığı için her iki grup ilaç güçlü aditif etki gösterirler. Alfa-2 agonist olan apraklonidin beta blokerlerle aditif etkilidir. Apraklonidin -beta bloker kombinasyonunun dipivefrin-beta bloker kombinasyonuna göre daha etkili olduğu bildirilmektedir. Yine apraklonidin maksimal

medikal tedavi alan olgulara ilave edildiğinde aditif etki görülmüştür. Prostaglandinler beta blokerler ile aditif etkili oldukları halde pilokarpin ile aditif etkileri iyi değildir (1,8) (Tablo 1).

Aşamalı Tedavi

- 1. (i bloker
- 2. |i bloker + Parasempatomimetik
- 3. 2 + Adrenerjik agonist
- 4. 3 + Oral-Topikal KAİ veya prostaglandinler

GİB düşürme oranı: Tek ilaçta %30, çiftli %40, üçlü ilaç kullanımında %50'dir.

Maksimum medikal tedavi: Uygulanmakta olan tıbbi tedavideki ilaç sayısının daha fazla arttırılamamasıdır. Maksimal medikal tedavi alan her hastanın beta bloker, miyotik, adrenerjik ve karbonik anhidraz inhibitörü kullanıldığı düşünülmemelidir. Çünkü ilaçlar çeşitli sistemik ve lokal yan etkileri nedeni ile her hastada aynı şekilde kullanılamayabilmektedir. Bu nedenle maksimum medikal tedavi yerine, tolere edilebilen maksimum medikal tedavi terimi daha uygun olacaktır (1).

Yüksek riskli olgularda GİB'nin istenen seviyede tutabilmek için genellikle birden fazla ilaç kullanılmaktadır. İlaç seçiminde aditif etkili olmaları yanında, sistemik yan etkileri de dikkate alınmalıdır. Akciğer problemi olan olgularda selektif beta blokerler tercih edilmeli, kolesterol ve koroner arter hastalığı olanlarda, lipid metabolizmasını en az etkileyen beta blokerlerden carteolol seçilmelidir. Asit baz metabolizması bozukluğu olanlarda topikal KAİ tercih edilmektedir. Yine tedaviye uyumda zorlanan olgularda günde bir defa uygulanan timololün jel formları veya günde iki defa uygulanan timolol-pilokarpin içeren kombine damlalar önerilebilir. Punktum tıkaçları veya nazolakrimal bölgeye bası uygulanarak tedavinin etkinliği artırılmalıdır (8-10).

Kullanılan birçok ilaç, özellikle beta blokerler geceleri GİB'nin yeteri kadar düşürmemektedir. Endojen katekolamin seviyesinin geceleri düşük olması nedeni ile (i blokerlerin geceleri GİB üzerine etkisi zayıftır. Yüksek riskli olgularda GİB'deki diurnal değişiklikler optik sinir hasarı ve görme alanı kaybını arttırdığı için, bu olgularda GİB devamlı düşük tutulmalıdır. Bu amaçla kombine ilaç tedavisi alan olgulara uykuda da GİB'nin düşüren apraklonidin veya latanoprost gibi ilaçlar ilave edilmelidir (Tablo 2) (11,12).

Tıbbi Tedavinin Dezavantajları (1,5,8)

Tıbbi tedavinin avantajları yanında birtakım dezavantajları bulunmaktadır. Bunları kısaca özetlersek;

-Tedaviye uyumsuzluk nedeni ile görme alanı kayıplarının ilerlemesi

Tablo 1. İlaç etkileşimleri

- 3 blokerler+parasempatomimetikler (+)
- Parasempatomimetik + karbonik anhidraz inhibitorii (+)
- Selektif P bloker + adrenerjik agonist (+)
- Non-selektif p bloker + adrenerjik agonist (x)
- P bloker + prostaglandin (+)
- Parasempatomimetik + adrenerjik agonist (x)
- Prostaglandin + parasempatomimetik (x-)

- (+) : Aditif etki güçlü
- (x) : Orta dereceli aditif etki
- (x-) : Aditif etki yok

Tablo 2. İlaç damlatma zamanları

İlaç	Zaman
Seleküf beta bloker	8:00-20:00
Nonsclektif beta bloker	8:00-20:00
Parasempatomimetik	7:00-13:00-19:00-22:00
Alfa adrenerjik agonist	8:00-16:00-22:00
Prostaglandin	22:00
Sempatomimetik	8:00-20:00
KAI	8:00-20:00

-Özellikle birden fazla ilaç kullanan olgularda yaşam kalitesinde değişme, tedavi uyum sorunları

-Ülkemiz koşullarında sıkça rastladığımız ilaçların ekonomik sıkıntı yaratması, bu nedenle ihmal edilerek kullanılmaması. Önerilen ilacın her zaman her yerde elde edilememesi

-Görme alanı kaybı fazla olan olgularda tıbbi tedavi ile GİB'nin her zaman istenen seviyede tutulamaması

-Özellikle yaşlı olgularda kronik tıbbi tedaviye bağlı sistemik yan etkilerin ortaya çıkması veya varolan sistemik hastalık nedeni ile ilaç kullanımının sınırlı kalması

-Topikal damlaların gözde oluşturduğu yan etkiler yanında ileride yapılacak olan cerrahi girişim başarısını düşüncesi

-Kullanılan ilaçlara zamanla tolerans gelişmesi. Pilocarpin ve lokal KAI'e tolerans geliştiği bildirilmemiştir. Timolole 3 ay-1 yıl arasında tolerans geliştiği bildirilmektedir. Betaksolol ve diğer (3-bloklere tolerans gelişimi araştırılmakta olup, apraklonidine tolerans gelişimi farklı yorumlanmaktadır.

Tıbbi Tedavi ve

Diğer Yöntemlerin Karşılaştırılması

Tolere edilebilen maksimum medikal tedaviye rağmen glokomatöz hasar önlenemiyorsa, yüksek riskli, son dönem glokomlu olgulardaki tedavi yaklaşımları farklılık göstermektedir. Görme alanı kaybı fazla olmayan olgularda medikal tedavi ile başarısız olunca laser veya filtran cerrahi uygulanmaktadır. Yüksek riskli olgulardaki tedavi yaklaşımları ise uzun yıllardan beri üzerinde tartışılmakta olan bir konu olup, bu konuda "Advanced Glaucoma Intervention Study Group" yaptığı ve halen devam eden çalışmanın sonuçları bir açıklık getirecektir (13). Yüksek riskli olgularda uygulanabilecek tedavi yöntemlerini kısaca tartışacak olursak;

Laser trabeküloplasti invaziv olmayan ve yan etkileri nispeten az olan bir yöntemdir. En önemli dezavantajı etkinin giderek azalmasıdır. Ayrıca GİB yüksek olan

olgularda, laser sonrası sağlanan GİB seviyesi özellikle son dönem glokomlu olgularda görme alan kaybını önleyecek düzeyde değildir. Bu nedenle ilave %30 olguda tıbbi tedaviye veya filtran cerrahiye gereksinim vardır. Günümüzde laser sonrası GİB artışlarını önlemek için apraklonidin gibi ilaçlar kullanılsa bile, bazı olgularda GİB artışı önlenememekte, hatta tedaviye dirençli GİB artışları olabilmektedir. Bu da mevcut olan hasarın ilerlemesine yol açacaktır. Ayrıca laser, trabeküler ağda kalıcı değişiklikler yaptığı için ileride yapılacak filtran cerrahinin başarısını düşürebilmektedir. Bu gibi dezavantajları nedeni ile, yüksek riskli olgularda laser trabeküloplastinin tıbbi tedaviye fazla bir üstünlüğü bulunmamaktadır (14).

Cerrahi tedavi: Chandler son dönem glokomlu olguların bir kısmının medikal tedavi ile GİB'ları 20-22 mmHg arasında tutulsa bile iki yıl içinde tamamen görme fonksiyonlarını kaybedeceğini bildirmektedir (5). Bu olgularda emniyetli GİB sınırının 8-10 mmHg olduğu daha önceden belirtilmişti. Bu değere tıbbi tedavi yöntemleri ile ulaşmak oldukça zor gibi gözükmektedir. Ancak cerrahi tedavi ile ideal GİB'na ulaşılsa bile bu olgularda cerrahiye bağlı ani görme kayıpları riski eskiden beri bilinmektedir. Nemetz son dönem glokomlu olgularda görme keskinliği 0.1'den daha iyi ise cerrahi tedaviyi önermektedir. Görme keskinliği 0.1 ve altında olanlarda cerrahi sonrası görme kaybı riskinin arttığını bildirmektedir. Otto son dönem glokomlu olgularda cerrahinin tehlikeli olduğunu, tek gözlü ve 10 derece içinde küçük santral görme alanı olan olgularda asla cerrahi uygulanmaması, tıbbi tedavi ile konservatif gidilmesi gerektiğini bildirmektedir (15).

Bu görüşlerin yanında bazı araştırmacılar ise, uygun şekilde yapılan glokom cerrahisi sonrası, nadiren ani görme kayıpları gelişeceğini bildirmektedirler. Suda, Lawrence, Shaffer son dönem glokomlu olgulara cerrahi uyguladıklarını ve bu olgularda görme kaybı izlemediklerini bildirmektedirler (6,16). Kölker santral 10 dereceye kadar görme alanı kaybı olan olguların 7 yıl izlemiş, görme kayıplarını tıbbi tedavi alan grupta %15.8, cerrahi tedavi alan grupta ise %13.6 olarak bildirmiştir. GİB 22 mmHg'nın üzerinde seyreden olguların %30'unda görme alanı kayıpları ilerlerken 18 mmHg altında seyreden olgularda ise kayıp gelişmemiştir. Quigley ve Maumenee görme alanı kayıplarının GİB düşük seyreden olgularda minimal olduğunu bildirmektedir. Ancak bazı olgularda cerrahi tedavi sonrası GİB düşük seyretse bile alan kayıpları devam etmektedir. Bu olgularda GİB'nin diurnal varyasyon gösterdiği ve optik sinir dolaşımında bozukluk olduğu düşünülmektedir (15,16).

Radax, gönne alanı kayıpları santral 5 dereceye kadar olan olguların %50'sinde cerrahi tedavi sonrası kayıpların devam ettiğini, santral 10 dereceye kadar olan

kayıplarda ise kayıpta ilerleme olmadığını bildirmektedirler. Costa ileri dönem görme alanı kaybı olan yaşlı hastalarda cerrahi sonrası ani görme kaybı riskinin yüksek olduğunu belirtmektedir (17). Uzun süreli tıbbi tedavi ve erken cerrahi tedavi sonuçları glokomun ilerlemesi bakımından benzer olarak bulunmuştur. Kølker (1977) ve Stewart (1966); "cerrahi tedavinin glokomun ilerlemesi bakımından tıbbi tedaviye üstünlüğü bulunmadığını" bildirmişlerdir.

Yüksek riskli olguların tedavisi ile ilgili araştırmalardaki bu görüş farklılığı nedeni ile bu olguların ne şekilde tedavi edilmesi gerektiği henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Tedavi şeklinin belirlenmesinde hastanın yaşam beklentisi, tedaviye olan uyumu, görme alanı kaybının derecesi, entellektüel düzeyi, tek gözlü olup olmaması, diğer gözün cerrahi tedaviye yanıtı gibi birçok faktör tek tek irdelenmelidir. Bu bilgilerimizin ışığı altında tedavi prensiplerini özetleyecek olursak:

-Yaşam beklentisi kısa olan olgularda tıbbi tedaviye devam edilmesi

-Tedaviye uyum problemleri olan olgularda cerrahi tedavinin ön plana alınması

-Entellektüel seviyesi yüksek olan ve görme alanı kaybının ilerlemesi ile özellikle yakın okumakta güçlük çeken olgularda cerrahi tedavi

-Tek gözlü terminal glokomlu olgularda mümkün olduğunca tıbbi tedavi uygulanması

-Her iki gözünde son dönem glokomu olan olgularda, görme alanı daha kötü olana cerrahi girişim uygulanması, sonuca göre diğer gözün tedavisinin planlanması

-Bir gözünde erken dönem görme alanı değişiklikleri, diğer gözde son dönem glokom mevcut ise tıbbi tedavinin uygulanması (15-17).

Tıbbi Tedavide Kullanılan İlaçlar (18,19)

Bu başlık altında kullanılan ilaçlar sınıflandırılacak, eski ilaçlar ile ilgili yeniliklerden bahsedilecek, ağırlıklı olarak kullanıma yeni giren ve araştırılmakta olan ilaç gruplarından bahsedilecektir.

Sınıflandırma

Glokom tıbbi tedavisinde kullanılan ilaçlar şu şekilde sınıflandırılabilir (2-8).

1. Kolinergikler

I. Direkt etkili:

*Pilocarpin, *Asetilkolin

II. İndirekt etkili:

*Fizostigmin, *Ekotiofat, *Diizopropil florofosfat,

*Demecarium, *Tetraetil pirofosfat

III. Çift etkili:

*Karbakol, *Aseklidin

2. Adrenerjik ilaçlar

I. Adrenerjik uyarıcılar

* Alfa-Adrenerjik uyarıcılar

Epinefrin, dipivefrin, apraklonidin, brimonidin

*Beta-Adrenerjik uyarıcılar

isoproterenol, forskolin, terbutalin, salbutamol

II. Adrenerjik inhibitörler

*Beta adrenerjik inhibitörler

Timolol, betaksolol, levobunolol, metipranolol, karteolol, propranolol, bupranolol, nadolol, pindolol, atenolol, praktolol

*Alfa adrenerjik inhibitörler

Prazosin, timoksamin, dapiprazol,

*Alfa ve beta adrenerjik inhibitörler

Labetolol

3. Karbonik anhidraz inhibitörleri

I. Sistemik

Asetozolamid, methazolamid, diklorfenamid, etozolamid

H. Topikal

MK-927, sezolamid (MK-417), dorzolamid (MK-507, L-671)

4. Hiperozmotik ilaçlar

I. Oral

Gliserol, izosorbid, etil alkol

II. Parenteral

Mannitol, üre

5. Araştırma aşamasındaki ilaçlar

I. Etakrinik asit

II. Kalsiyum kanal blokerleri

III. Prostaglandinler

IV. Steroid antagonistleri

V. Renin-Anjiotensin, anjiotensin çevirici enzim inhibitörleri

VI. Atrial natriüretik faktör

VII. Kannabinoidler

VIII. Dopanrin

Beta Bloker ve

Parasempatomimetiklerle İlgili Yenilikler

Kombine Pilocarpin-timolol damlası (10,19)

Timolol glokom tedavisinde en sık kullanılan ajan olmakla birlikte, %27-30 olguda tek başına yeterli olmamakta ve sıklıkla pilokarpin ile kombine edilmektedir. Pilocarpinin etki süresi kısa olduğu için sık aralarla damlatılmaktadır. Bu da hastanın tedaviye olan uyum-

munu azaltmaktadır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için timolol ve pilokarpin içeren damlalar geliştirilmiştir. Bazı çalışmalarda, kombine damlanın pilokarpin ve timololün ayrı ayrı damlatılması ile eşdeğer sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Ancak Moriarty'nin yaptığı çalışmada kombine damlaların kullanım kolaylığı getirdiği ancak GİB'nı yeterli düşürmediği gösterilmiştir.

Timolol-jel oluşturan solüsyon (9,20)

Göze damlatılan damlalar, hızla gözyaşı ile dilue olmakta ve nazolakrimal kanalla sistemik dolaşıma geçmektedir. İlacın göz üzerindeki temas süresinin uzaması, kornea penetrasyonunu artırarak ön kamaraya daha yüksek konsantrasyonda geçmesini sağlayacaktır. Bu verilmesi gereken ilaç miktarını ve sayısını azaltacaktır. Bu amaçla timololün gözde jel haline geçen solüsyonu geliştirilmiştir. Günde bir kez %0.5 timolol-jel solüsyonu, günde iki kez %0.5 timolol damlası ile karşılaştırılmış, timolol jel-form solüsyonun damla ile eşit oranda GİB'nı düşürdüğü saptanmıştır. Timolol jel-form solüsyonun en önemli dezavantajı yüksek viskozitesi nedeni ile bulanık görmeye neden olmasıdır. Ayrıca üretimi güç ve pahalıdır. Günde tek doz uygulanması ve sistemik dolaşıma fazla geçmediği için kalp atımı ve kan basıncı üzerine etki etmemesi avantajlarıdır.

Dilaltı timolol uygulaması (21)

Glokom hastalarının büyük kısmı 70 yaşın üzerinde ve yalnız yaşadıkları için, ilaçlarını uygun ve yeterli bir şekilde damlatamamaktadırlar. Bu amaçla kolay bir yöntem olan dilaltı uygulama araştırılmıştır. Bu yöntemde GİB topikal tedavide olduğu kadar düşmüştür. Dilaltı uygulamada karaciğerden ilk geçişte olan yıkım önlediği için ilaç direkt olarak kana geçerek gözde yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Timololün damla olarak uygulanması ile dilaltı uygulanması kalp atımları üzerinde eşit oranda değişiklik yapmıştır. Dilaltı uygulama özellikle yaşlı ve damlasını damlatamayanlar ile damlada bulunan koruyuculara allerjik reaksiyonu olan olgular için önerilmektedir. Uzun dönemdeki etkileri yönünden araştırılması gerekmektedir.

Alfa-2 Agonistler (11,22-24)

Bu grupta klonidin, apraklonidin ve brimonidin bulunmaktadır. Hepsi de hümör aköz yapımını azaltarak etkisini gösterir. Klonidin alfa adrenerjik agonist olup topikal olarak verildiğinde santral sinir sistemi yoluyla GİB ve sistemik kan basıncını düşürür. Apraklonidin selektif alfa-2 adrenerjik agonisttir ve GİB'nı %22-29 oranında düşürür. Klonidin amino derivativesi olduğu için lipofilikliği, dolayısıyla kan beyin bariyerini geçme özelliği azalmıştır. Bu nedenle santral sinir sistemi depresyonu ve hipotansiyon gibi sistemik yan etkileri kloni-

dine göre daha azdır. Alfa-2 agonistler arasında en sık kullanılan ve üzerinde çalışma yapılan olması nedeni ile apraklonidinden bahsedilecektir.

Etki mekanizması: Apraklonidin hümör aköz yapımını azaltarak etkisini gösterir. Bu etkinin periferik alfa-2 uyan sonucu geliştiğine inanılır. Alfa-2 ve beta reseptörler silier cismin pigmentsiz epiteline lokalize olmuşturlardır. Alfa-2 reseptörler adenilat siklaza inhibitör etki gösterirler. Alfa-2 uyarı sonrası adenilat siklaz inhibisyonu ve cAMP yapımında azalma bunun sonucu da hümör aköz yapımında azalma meydana gelir. Apraklonidin aynı zamanda alfa-1 agonist etkisi de bulunmaktadır. Alfa-1 agonist etki sonucu silier cisim kan akımında dolayısıyla hümör aköz yapımında azalma, apraklonidin bir başka etki mekanizmasıdır.

Klinik kullanımı: Argon laser trabeküloplasti, laser iridotomi, posterior kapsülotomi, katarakt cerrahisi öncesi ve sonrası kullanılan apraklonidin yapılan işlemlere bağlı gelişen geçici GİB artışını önlediği gösterilmiştir. Bu işlemlere bağlı gelişen ani GİB yükselmeleri, özellikle ileri derecede optik sinir başı hasarı ve görme alanı kaybı gelişmiş yüksek riskli olgularda, santral görmenin de kaybına neden olabileceğinden, diğer ilaçlara ilave olarak apraklonidin kullanımı büyük önem taşımaktadır. Yapılan kontrollü çalışmalarda özellikle cerrahi girişim başta olmak üzere, diğer girişimlerde apraklonidin asetozolamid, beta bloker, pilokarpin veya dipivefrine göre ani GİB artışlarını önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda apraklonidin primer açık açılı glokomun (PAAG) kronik tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir. Stewart ve Nagasubramanian'ın yaptıkları çalışmalarda, apraklonidin PAAG'un kronik tedavisinde timolol ile eşit değerde GİB düşüşü sağladığı ve timolole aditif etki gösterdiği bildirilmektedir.

İlaç etkileşimleri: Morrison ve Robin %1 apraklonidin ve %0.5 timolol kombinasyonunun, %0.5 timolol ile %0.5 dipivefrin kombinasyonuna göre GİB'nı düşürmede daha etkili olarak bulmuşlardır. Lisli ve arkadaşları timolol, asetozolamid ve pilokarpin alan olgulara apraklonidin ilavesinin ilave GİB düşüşü sağladığı ve apraklonidin bu ilaçlarla aditif etkili olduğunu bildirmektedirler. Bu çalışmalarda, apraklonidin tolere edilebilen maksimal medikal tedaviye ilave edilebilecek, bir başka alternatif ilaç olarak PAAG'un kronik tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle maksimum medikal tedaviye rağmen, GİB kontrol edilemeyen ve cerrahi girişimin riskli olduğu terminal glokomlu olgularda, %] apraklonidin 3x1 dozunda tedaviye ilave edilebileceği bildirilmektedir. Ayrıca beta blokerler uyku sırasında hümör aköz

yapımını etkilemediği halde, apraklonidin nokturnal hümör aköz yapımını inhibe edebilmektedir. Bu nedenle GİB'nin devamlı düşük olması istenen yüksek riskli olgularda gece damlatılan apraklonidin ile GİB'da devamlı bir düşüş sağlanabilmektedir.

Uzun dönem kullanımında allerjik reaksiyonların ortaya çıkması ve tolerans gelişimi apraklonidin kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda oftalmik arter ve santral retinal arter reziditif indeksini artırdığı gösterilmiştir. Bu özelliğinden dolayı, özellikle terminal glokomlu olgularda optik sinir dolaşımının bozulması, daha fazla görme ve görme alanı kayıplarına neden olabileceğinden apraklonidin kronik kullanımı tartışmalıdır ve bu konuda daha fazla kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (25-27)

İlk olarak 1954'de Becker oral asetozolamidin GİB'nı düşürdüğünü bildirince, glokom tedavisinde sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) kullanılmaya başlanmıştır. Parestezi, abdominal rahatsızlık, diare böbrek taşları ve nadir olgularda kan diskrazileri gibi yan etkileri klinik kullanımlarını sınırlamaktadır. Bu gibi sistemik yan etkileri azaltmak amacıyla KAİ'nin topikal formları geliştirilmiştir. Bunların başlıcaları MK-927, sezolamid (MK-417) ve dorzolamid (MK-507, L-671,152). Sezolamid, MK-927'ye göre dorzolamid ise diğer iki ajana göre daha potent ve uzun etki sürelidir.

Etki mekanizması: Silier epitelden bikarbonat sekresyonunu inhibe ederek hümör aköz yapımını dolayısıyla GİB'nı azaltırlar. Dorzolamidin %0.7, %1.4 ve %2 konsantrasyonları ile yapılan bir çalışmada %2 konsantrasyonun GİB'nı düşürmede diğer konsantrasyonlara göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Günde üç doz uygulamanın iki doza göre daha iyi GİB kontrolü sağladığı belirtilmektedir. %3 konsantrasyonun %2'lik forma göre ilave GİB düşüşü sağlamadığı ve yan etki insidansını artırdığı gösterilmiştir.

İlaç etkileşimleri: Timolol tedavisi almakta olan hastalara %2 dorzolamid 2x1 dozunda ilave edildiğinde GİB'nda %13 ile 21 arasında düşme sağlanmıştır. Yine maksimum medikal tedavi alan olgularda laser veya cerrahi girişimi ertelemek için, tedaviye dorzolamid ilave edilmiş, dorzolamidin etkin, iyi tolere edilebilen ve diğer ilaçlarla aditif olduğu saptanmıştır. Timolol, betaksolol ve dorzolamid ile yapılan kontrollü bir çalışmada dorzolamidin hipotansif etkisi timololden düşük ancak betaksolol ile eşit olarak bulunmuştur. Timolol kullanan hastalarda pilokarpin ve dorzolamidin aditif etkisi araştırılmış, GİB'nı düşürmede dorzolamidin %2 pilokarpin kadar etkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle

beta-bloker tedavisi alanlarda ikinci ilaç olarak pilokarpin yerine dorzolamidin kullanılabilceği bildirilmektedir.

Klinik kullanımı: PAAG'lu olgularda beta bloker tedaviye ilave olarak pilokarpin veya adrenerjik agonistler yerine kullanılabilceği bildirilmektedir. Yine maksimum medikal tedavi alan, riskleri nedeni ile cerrahi veya laser düşünülmemeyen yüksek riskli olgularda, GİB kontrolünü sağlamak amacıyla tedaviye ilave edilebilmektedir.

Yan etkiler: Gözde orta dereceli yanma batma, ağızda çikolata tadı alma başlıca yan etkilerdir. Uzun etkili topikal kullanımda sistemik yan etki görülmemektedir. Korneada karbonik anhidraz enzimi bulunduğu için teorik olarak topikal KAİ'nin kornea endote! fonksiyonlarını bozacağı düşünülmektedir. Plasebo kontrollü bir çalışmada dorzolamid ile tedavi edilen olguların kornealarında kalınlaşma olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak önemli olmadığı belirtilmektedir. Endotelde önemli değişiklikler izlenmemiştir.

Sonuç olarak dorzolamid iyi tolere edilmesi, sistemik yan etkilere neden olmaması, diğer antiglokom ilaçlar ile aditif etki göstermesi nedeni ile glokomun tıbbi tedavisinde başarı ile kullanılabilcek bir ilaçtır. Dorzolamid alan olguların %15'inde, uzun dönemde GİB'da yeterli düşme sağlanamadığı ve bu olguların %30-35'ine GİB kontrolü için ilaç ilavesi yapıldığından, dorzolamidin PAAG tedavisinde ilk seçenek olamayacağı bildirilmektedir. Ancak maksimum tedaviye rağmen GİB kontrolü sağlanamayan olgularda kullanıldığında, cerrahi veya laser tedavisini erteleyebildiği saptanmıştır.

Prostaglandinler (28,29)

Prostaglandinler 20 karbonlu zincirler olup, araşidonik asidin biyolojik aktif ürünleridir. Dokularda inflamasyonun çeşitli aşamalarında rol aldıkları için esas olarak inflamasyondaki etkileri araştırılmıştır. Göz içi inflamasyon kırında kronik hipotoni olması, prostaglandinlerin GİB'nı düşürebileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. Tavşanlarda intrakamaral prostaglandin (PG) enjeksiyonunun GİB'da geçici bir artışı takiben düşme sağladığı gösterilmiştir. Topikal uygulanan PG ile bir saat süren hipertansif cevaptan sonra, GİB'da 20 saat kadar devam eden yaklaşık 7 mmHg kadar bir düşme sağlanmıştır. Düşük dozda PGF_{2α}'nın GİB'nı geçici artış yapmadan 12 saat süren en az 7 mmHg düşürdüğü bulunmuştur.

PGF_{2α}, trometamin tuzu, PGE₂ analogları, PGD₂ ve analogu, PGF_{2α} izopropil esteri, UF-021, PfiXA34 ve latanoprost üzerinde araştırma yapılan PG türleridir. Son yıllarda klinik çalışmalar daha potent ve yan etkisinin az

olması nedeni ile daha çok latanoprost üzerine yapılmaktadır.

Etki mekanizması: PG'ler ıveoskleral dışı akımı arttırarak GİB'nı düşürürler. Hümör aköz yapımı veya trabeküler dışı akım üzerine etkileri yoktur. Latanoprost genellikle günde tek doz olarak %0.005 konsantrasyonda uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda akşam damlatılan latanoprostun sabah damlatılana göre GİB'nı daha fazla düşürdüğü bildirilmektedir.

İlaç etkileşimleri: %0.005 latanoprost günde iki kez, %0.5 timolol ile kombine edildiğinde GİB'da 2.5-9 mmlg kadar düşme olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yine günde tek doz %0.005 latanoprostun günde iki defa uygulanan %0.5 timolole göre GİB'nı daha fazla düşürdüğü bulunmuştur. Mishima'nın çalışmasında 10 mmHg ve üzerinde GİB düşüşü latanoprost grubunda %20 iken, timolol grubunda %7'dir. Latanoprostun GİB'da yaptığı bu düşüş başarılı bir trabekülektomi sonucuna benzetilmekte ve günde tek doz %0.005 latanoprostun mükemmel bir tedavi ajanı olduğu bildirilmektedir.

Maymun gözlerinde yapılan çalışmalarda PG'lerin pilokarpin ile aditif etkisi olmadığı bildirilmektedir. Pilokarpin tedavisi alan oküler hipertansif veya glokomlu olgularda ise latanoprost ilavesi ile GİB'da %14 ile %18 arasında düşüş olduğu saptanmıştır. Maksimum medikal tedavi alan ve GİB kontrol edilemeyen olgularda, tedaviye UF-201 eklenmiş ve en az altı ay süre ile cerrahi girişim ertelenebilmiştir.

Yan etkileri: En sık karşılaşılan yan etkilen konjunktival hiperemi ve iris pigmentasyonunda artmadır. Timololden daha fazla konjunktival hiperemiye neden olur. İris pigmentasyonundaki artışın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Herhangi bir sistemik yan etkisi bulunmamaktadır. Bu özelliği PG'lere beta-blokerlere göre üstünlük sağlamaktadır. Yapılan fluorofotometrik çalışmalarda %0.005 latanoprostun kan aköz bariyerinde önemli bir değişiklik yapmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak latanoprostun hipotansif etkisi gece daha fazla olmak üzere gün boyu devam etmektedir. Bu özelliği beta blokerlere göre üstünlük sağlamakta, ayrıca GİB'nın devamlı düşük tutulması istenen yüksek riskli olgularda etkin bir tedaviyi mümkün kılmaktadır. Beta blokerlere göre 100 kat daha potenttir, sistemik yan etkileri bulunmamaktadır. Hümör aköz yapımını inhibe eden ajanlarla aditif etkilidir. Pilokarpin ve dipivefrinden daha etkin ve potent olup lokal toleransı iyidir. Apraklonidin gibi allerjik reaksiyonlara yol açmadığı gibi uzun dönemde de etkinliğinde değişiklik olmamaktadır.

Kalsiyum Kanal Blokerleri (30-32)

Kalsiyum kanal blokerleri esas olarak anjina pektoris tedavisi için geliştirilen bir ilaç grubudur. Bu ilaçlar hücre membranından kalsiyum alımını değiştirerek vasküler direnci azaltır ve vazospazım önler. Glokom dışında retinal vasküler hastalıklar, iskemik optik nöropati gibi göz hastalıklarında kullanılmaktadır.

Sistemik verilen kalsiyum kanal blokerlerinin GİB'na etki etmediği veya çok az azalttığı gösterilmiştir. İntravenöz verilen kalsiyum kanal blokerleri GİB'nı düşürdüğü halde oral verilenler düşürmemektedir. Bu oral uygulamada ön kamaradaki ilaç konsantrasyonunun yeterli düzeye ulaşmamasına bağlanmıştır. Tek doz sublingual nifedipin GİB'nı düşürmekte, tekrarlayan uygulamalarda GİB'da değişiklik olmamaktadır.

Tavşan çalışmalarında topikal verapamil ve nifedipinin GİB'nı düşürdüğü gösterilmiştir. Normal kişilerde topikal %0.125 ve %0.25 verapamilin GİB'nı düşürdüğü halde %2 ve daha yüksek konsantrasyonların düşürmediği bildirilmiştir.

Etki mekanizması: Schroder ve Erickson topikal verapamilin dışı akım kolaylığını arttırdığını göstermişlerdir. Fluorofotometrik çalışmalarda verapamilin hümör aköz yapımını etkilemediği saptanmıştır. Verapamil etkisiyle GİB'daki düşme flurbiprofen ile inhibe edilebildiğinden, verapamilin hipotansif etkisinde prostanooidlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik kullanım: Kalsiyum kanal blokerleri esas olarak normotansif glokomlu olgularda kullanılmaktadır. Kalsiyum kanal blokeri kullanan normotansif glokomlu olgularda görme alanı kaybı ve optik sinir başı hasarı daha az oranda izlenirken, kullanmayanlarda yüksek oranda görülmüştür. Bu etki kalsiyum kanal blokerlerinin optik sinir başı kanlanmasını arttırmasına veya vazospazım önlemesine bağlanmıştır. Çeşitli hayvan çalışmalarında kalsiyum kanal blokerlerinin oküler kan akımını arttırdığı ve vasküler yapılar da dilatasyona neden olduğu gösterilmiştir. Normal kişilerde verapamilin santral retinal arter reziditif indeksini azalttığı bildirilmektedir.

Kalsiyum kanal blokerleri fibroblastlarca prolinin ekstraselüler matriks proteinine bağlanmasını önlediği için yara iyileşmesinin düzenlenmesinde kullanılmaktadır. Glokom filtran cerrahisinde, filtran blebin devamlılığının sağlanması amacıyla subtenon verapamil uygulamalarının başarılı olduğu bildirilmektedir.

Yan etkiler: Sistemik kalsiyum kanal blokeri ve topikal beta bloker kullanan hastalarda bradikardi, atri-ventriküler blok gelişebilir. Topikal kullanımda kan basıncı veya kalp atımı üzerine belirgin bir etkisi bulunmamıştır. Ayrıca diabetik ratlarda oral verapamil kullanımının katarakt gelişimini önlediği bildirilmektedir.

Sonuç olarak sistemik kalsiyum kanal blokerleri özellikle normotansif glokomlu olgularda optik sinir başı hasan ve görme alanı kayıplarının ilerlemesini önlemektedir. Maksimum medikal tedaviye rağmen ilerleme gösteren normotansif glokomlu olgularda sistemik kalsiyum kanal blokeri kullanılması önerilmektedir. Topikal formlarının GİB'nı düşürmeleri PAAAG'lu hastalarda da bu ilacın kullanılabilceğini düşündürmektedir. Yine glokom filtran cerrahisinde verapamilin fibroblast inhibitörü olarak kullanımı ümit vericidir.

Etakrinik Asit (33,34)

PAAAG'da esas defekt trabeküler ağda olmasına rağmen buraya yönelik herhangi bir tıbbi tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Halen kullanılmakta olan ilaçlar, hümör aköz yapımını inhibe etmekte veya silier kas üzerine etki ederek dışa akımı arttırmaktadırlar.

1970'li yıllardan itibaren trabeküler ağ ve Schlemm kanalı iç duvarında hücrelerarası bağlantıları ve hücresel iskeleti etkileyen ajanlarla yapılacak olan farmakolojik trabekülokanalotomi, glokomun esas tedavisi olarak araştırılmaktadır. Cytochalsin-B, EDTA gibi ajanlar hücrelerarası bağlantıları etkileyerek Schlemm kanalı iç duvarında ve jukstakanaliküler bölgedeki hücrelerde ayrılmaya neden olmaktadır. Trabeküler ağdaki bu yapısal ve bağlantısal değişiklikler, canlı maymunlarda dışa akımdaki direnci azaltarak GİB'nı düşürür. Bu ajanların hipotansif aktivitelere rağmen toksik olmaları, klinik kullanımlarını kısıtlamaktadır. Etakrinik asit ise yıllardan beri güvenle kullanılan bir diüretik olup, glokomun tıbbi tedavisinde kullanılmak üzere üzerinde çok sayıda araştırmalar yapılmaktadır.

Etki mekanizması: Esas olarak dışa akım kolaylığını artırarak etki gösterir. Hücre membranında bulunan sülfidril gruplarını etkileyerek, Schlemm kanalı iç duvarının devamlılığında bozulmaya, jukstakanaliküler ağ içindeki stibendotelyal alanda genişlemeye neden olur. Bu değişiklikler hümör aköz dışa akımında direncin azalmasına yol açar. Etakrinik aside bağlı gelişen hücre morfolojisindeki değişikliklerin geriye dönüşümsüz olduğu bildirilmektedir.

Klinik çalışmalar: Canlı maymunlarda ön kamaraya etakrinik asit enjeksiyonu, 6. saatten itibaren GİB'da ortalama 2.9 mmHg düşme sağlamıştır. 3 mmol/L'ye kadar olan dozlarda göze ait yan etki görülmezken 3.75 mmol/L'den yüksek konsantrasyonlarda kornea ödem şiddeti ve insidansı artmıştır.

Topikal olarak tavşanlara 100 mmol/L konsantrasyonda uygulanan etakrinik asit GİB'nı ortalama 8 mmHg düşürmüş, ancak kornea ödemi ve epitel kaybı gibi toksik bulgular gözlenmiştir. Etakrinik asidin hem etkisini artırmak hem de toksik etkilerini azaltmak için

sistein ile kombine edilmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Terminal glokomu olan hastalara intrakamaral olarak yapılan etakrinik asit enjeksiyonları GİB'nı 9-31 mmHg düşürmüş ve herhangi bir yan etki görülmemiştir. Enjeksiyondan bir hafta sonra GİB bazal seviyeye dönmüştür.

Sonuç olarak etakrinik asit glokom tedavisinde ümit vaat eden bir ilaçtır. Dışa akım kolaylığını artırarak etki etmektedir. Trabeküler hücrelerdeki ince yapılarda ve Schlemm kanalı iç duvarındaki değişikliklere bağlı olarak dışa akımı artırdığı düşünülmeyle birlikte, dışa akımın etkilenme mekanizması tam açıklığa kavuşmamıştır. Etakrinik asidin gelecekteki uygulamaları için şu anda iki alternatif bulunmaktadır.

1. Glokomlu hastalara yapılan göz içi cerrahi girişimlerde, ani GİB artışlarını önlemek amacıyla intrakamaral enjeksiyon.
2. Daha az toksik, daha etkin ve uzun etki süreli, kolay uygulanan topikal formlarının bulunması ve glokomun kronik tedavisinde kullanılabilirliğini göstermek amacıyla araştırmaların devam etmesi.

Endotelin

Potent vazokonstriktör peptiddir. Silier epitel, silier cisim ve hümör aközde bulunur. İki farklı reseptörü vardır (ET_A, ET_B). Endoteline bağlı meydana gelen vazokonstriksiyon silier cisim kan akımını ve hümör aköz yapımını azaltarak GİB düşürür. Kornea yara iyileşmesi üzerinde de etkilidir.

Oküler renin-anjiyotensin sistemi, atrial natriüretik faktör, steroid reseptör antagonistleri, kanabinoidler, dopaminerjik ajanlar, serotonin antagonistleri üzerinde araştırma yapılan glokom ilaçlarıdır. Son yıllarda glokomun gen transferi ile tedavisi üzerinde durulmaktadır. PAAAG'a neden olan genin Iq21-q31 kromozomlarında bulunduğu saptanmıştır. Herpes simpleks veya adenovirus vektörleri kullanılarak yapılan gen transferlerinin glokom tedavisinde yeni çığır açacağı şüphesizdir (35).

Sonuç

Sonuç olarak yüksek riskli glokom olgularında seçilecek tedavi yöntemi halen tartışma konusudur. Görme alanı santral 10°'de sınırlı, tek gözlü, yaşam beklentisi kısa olan olgularda tıbbi tedavinin tercih edilmesi uygundur. Apraklonidin, dorzolamid, latanoprost gibi tıbbi tedavide kullanılabilir, daha güçlü ilaç alternatiflerinin artması, bu olgularda lazer veya cerrahi girişimi erteleyebilir. İlerde yapılacak çalışmalar glokomun ciddiyeti ve hastanın psikoekonomik seviyesine göre tıbbi veya cerrahi tedavinin avantajlı olup olmadığını ortaya çıkaracaktır. Gelecekteki etiopatogenez ve genetik araştırmalar bu sorulara ve yorumlara çözüm getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Ritch R, Shields MB, Krupin T. Chronic open angle glaucoma treatment overview. The glaucomas. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T eds. Sec edition. St Louis: Mosby Co, 1996; 3:1507-17.
2. James B. Bloodflow in the pathogenesis of glaucoma. Current Opinion in Ophthalmology 1993; 4:65-72.
3. Stewart WC, Chorak RP, Hunt HH. Factors associated with visual loss in patients with advanced glaucomatous changes in the optic nerve head. Am J Ophthalmol 1993; 116:176-81.
4. O'Brien C, Schwartz B, Takamoto T. Intraocular pressure and the rate of visual field loss in chronic open angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1991; 111:491-500.
5. Chandler PA. Long-term results in glaucoma therapy. The Sanford R Clifford Lecture. Am J Ophthalmol 1960; 49:221.
6. Shaffer RN. Open angle glaucoma. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1963; 67:467.
7. Kass MA, Kolker AH, Becker B. Prognostic factors in glaucomatous visual field loss. Arch Ophthalmol 1976; 94:1274.
8. Singh K, Zimmerman TJ. Update on the status of topical beta blockers in the treatment of glaucoma. Ophthalmology Clinics of North America 1995; 8:295-302.
9. Rosenlund OF. The intraocular pressure lowering effect of timolol in gel-forming solution. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74: 160-2.
10. Ulusal RJ, Pnkama A. Efficacy and safety of timolol pilocarpine combination drops in glaucoma patients. Acta Ophthalmol 1994; 72:496-504.
11. Stewart WC, Ritch R, Shin DH. The efficacy of apraclonidine as an adjunct to timolol therapy. Arch Ophthalmol 1995; 113:287-92.
12. Raza P, Ruzsoyni MR, Nagy ZT. Around the clock intraocular pressure reduction with once daily application of latanoprost by itself or combination with timolol. Arch Ophthalmol 1996; 114:268-73.
13. Quigley HA, Maumenee AH. Long term follow-up of treated open angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1979; 87:519-25.
14. Weinreb RN, Tsai CS. Laser trabeculoplasty. The glaucomas. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T eds. Sec edition. St Louis: Mosby Co, 1996; 3:1575.
15. Lichter PR, Ravin JG. Risks of sudden visual loss after glaucoma surgery. Am J Ophthalmol 1974; 789:1009-13.
16. Lawrence GA. Surgical treatment of patients with advanced glaucomatous field defects. Arch Ophthalmol 1969; 81:804-7.
17. Aygarwal SP, Hendel S. Risk of sudden visual loss following trabeculectomy in advanced primary open angle glaucoma. Br J Ophthalmol 1986; 70:97-9.
18. Shields MB. The management of glaucoma Textbook of glaucoma third edition. Baltimore: Williams and Wilkins Co, 1992: 431-581.
19. Turaçlı ML. Antiglukomalozy ajanlardan beta blokerler. XIII. Ulusal Oftalmoloji Kursu: Oküler Fannakoloji ve Uygulamalı Fundus Florosein Anjiyografi Nisan 1993 Ankara 269-84.
20. Levy NS, Alsbury C. Evaluation of timolol gel-in-gum: a new vehicle to extend its duration of action. Ann Ophthalmol 1994; 26:1009.
21. Sadiq SA, Vernon SA. Sublingual timolol an alternative to topical medication in glaucoma. Br J Ophthalmol 1996; 80:532-5.
22. Huang AS, Pollack IP. Apraclonidine and the treatment of glaucoma. Ophthalmology Clinics of North America 1995; 8:303-14.
23. Nagasubramanian S, Hitchings RA, Demailly P. Comparison of apraclonidine and timolol in chronic open angle glaucoma. Ophthalmology 1993; 100:1318-23.
24. Celiker UO, Celebi S, Celiker H. Effect of topical apraclonidine on flow properties of central retinal and ophthalmic arteries. Acta Ophthalmol 1996; 74:151-4.
25. Serle JB, Podos SM. Topical carbonic anhydrase inhibitors in the treatment of glaucoma. Ophthalmology Clinics of North America 1995; 8:315-25.
26. Strahman ER, Vogel R, Tipping R. The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure. Ophthalmology 1996; 122:183-94.
27. Strahman E, Tipping R, Vogel R. A six week dose response study of the ocular hypotensive effect of dorzolamide with a one-year extension. Am J Ophthalmol 1996; 122:183-94.
28. Frisvold B. A 6-month randomised double masked comparison of latanoprost with timolol in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. Acta Ophthalmol 1996; 74:140-4.
29. Camras CB, Aim A, Watson P, Stjernschanz J. The latanoprost study groups. Latanoprost a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Ophthalmol 1996; 103:1916-24.
30. Nctland PA, Erickson KA. Calcium channel blockers in glaucoma management. Ophthalmology Clinics of North America 1995; 8:327-34.
31. Wax MB, Burchfield JC. Future directions for medical therapy of glaucoma. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. The glaucomas, 2nd ed. St Louis: Mosby Co, 1996; 3:1489-1503.
32. Siegrist C, Mc Daniel L, Karackan D. The effect of topical verapamil on filtering bleb survival in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 1899 (Supplement).
33. Mclamec S, Verbin HL. Ethacrynic acid and the treatment of glaucoma. Ophthalmology Clinics of North America 1995; 8:335-40.
34. Wang RF, Podos SM, Serle JB et al. Effects of topical ethacrynic acid ointment vs timolol on intraocular pressure in glaucomatous monkey eyes. Arch Ophthalmol 1994; 112:390.
35. Sarfarazi M. Positional mapping and cloning of primary open angle glaucoma and primary congenital glaucoma. Experimental Eye Research 1996; 63:81.