

# Glokomda Nöron Korunması

## NEUROPROTECTION IN GLAUCOMA

Kemal ÖRNEK\*, M. Erol TURAÇLI\*\*

\* Araş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,  
\*\* Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ANKARA

### Özet

Glokom tedavisinde bugün artmış göziçi basıncını düşürmek hala anahtar durumdaysa da, artık tek başına glomatöz hasarı önleyememektedir. Glokomdaki görme alanı kaybının nedeninin retina gangliyon hücre ölümü olduğu anlaşılmıştır. Bu kaybı önlemeye dönük bir yaklaşım olarak nöron korunması tek yol olarak görülmektedir. Bugün pek çoğu deneme aşamasında olan nöron koruyucu tedavi yöntemleri mevcut sorunlar giderildikçe kullanıma girmeye başlayacak ve gelecekte de glokomun rutin tedavileri arasında yerini alacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom, Retina gangliyon hücresi, Nöron korunması, Tedavi yaklaşımları

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:274-280

### Summary

Today, although reduction of elevated intraocular pressure is a key in glaucoma treatment, it does not protect against glaucomatous damage alone. It is understood that, the cause of visual field loss in glaucoma is retinal ganglion cell death. Neuroprotection seems to be the only way for preventing this loss. Today as the current problems solved, the neuroprotective therapies most of which are on preclinical or clinical trials now will be in use for glaucoma in the near future.

**Key Words:** Glaucoma, Retinal ganglion cell, Neuroprotection, Therapeutic approaches

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:274-280

Glokom, ilerleyici optik sinir hasarı, görme kaybı ve karakteristik görme alanı kaybıyla giden bir grup göz hastalığı olarak tanımlanabilir. Bu optik nöropati, apopitozla gerçekleştiği düşünülen retina gangliyon hücre kaybı ile karakterlidir. İlginç bir yaklaşım da, glokomda otoimmunitenin rolü olabileceği görüşüdür. Buna göre özellikle normal tansiyonlu glokom (NTG) grubunda belirgin olmak üzere bazı paraproteinlerin artmış olması ve bazı otoimmun hastalıklarla olan birliktelik altta yatan bir immun patoloji olasılığını güçlendirmektedir (1).

Glokom, yıllarca göziçi basıncı (GİB) düşürülmeye çalışılarak tedavi edilmiştir. Bu tedavi yöntemi hala sürdürülüyorsa da; GİB düşmesine rağmen devam eden görme alanı kaybının ya da GİB'in normal olduğu (<22mmHg) hastalardaki retina gangliyon hücre hasarının önüne geçilememektedir. Özellikle yüksek

GİB'den dolayı sıkıntı çekenler başta olmak üzere çoğu glokom hastasında GİB'i düşürmenin hastaya yararlı olacağı konusunda geniş görüş birliği vardır. Ama hasardan korunmak için nereye kadar GİB'in düşürüleceği ve de bundan hangi hasta grubunun daha çok yararlanacağı gibi sorular henüz cevaplanmış değildir (2).

Glokom dünya üzerinde önde gelen üçüncü körlük nedeni olup, halen bu hastalık sonucu kör olan 7 milyon üzerinde insan (1999) bulunmaktadır. 2000 yılında da yaklaşık 65 milyon insanın glokom hastası olacağı öngörülmektedir. Bunlardan %10'unun kör olacağı hesaplanırsa, glokom körlük nedenleri arasında ikinci sıraya oturacaktır. En sık görülen şekli, primer açık açılı glokomdur (PAAG) (3).

Glokomda öncelikli risk faktörleri, artmış GİB ve ilerlemiş yaştır. Afrikadan göç etmiş Amerikalı ırka mensup olmak ve aile öyküsünde PAAG da risk faktörleridir. Glomatöz optik nöropati siyahlar arasında beyazlara göre 4 kat daha sık bulunmuş, ayrıca glokomdan kör olanlar ise yine siyah ırkta 8 kat daha fazla bulunmuştur. PAAG için bilinen diğer risk faktörleri ise sistemik hipertansiyon, myopi, diabet, sigara, şişman-

**Geliş Tarihi:** 30.12.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Kemal ÖRNEK  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları AD, ANKARA

lık, endokrin ve vasküler hastalıklardır. Diğer taraftan da birçok çalışma grubunca düşük sistemik basıncın da bir risk faktörü olduğu rapor edilmiş bulunmaktadır. Kontrol grubuna göre hem PAAG hem NTG'de GİB düşük olmasına rağmen, hastalığın ilerliyor olması bu hastalardaki düşük sistemik basınçla açıklanmaya çalışılmıştır. O nedenle hipertansiyon mikrovasküler hasarla ortaya çıkarken, düşük sistemik kan basıncı da lokal perfüzyonu etkileyerek glokomun ilerlemesinde rol alıyabilir (2,4,5).

### Glokomda Retina Gangliyon Hücre Kaybı

Son araştırmalar göstermiştir ki, retina gangliyon hücreleri hem normal gelişim sırasında hem de çeşitli optik sinir hastalıklarında apopitoz denen bir tür hücre ölümü ile ölmektedir. Apopitoz ya da programlanmış hücre ölümü; kalıtsal olarak kodlanmış, hücrelere artık ihtiyaç kalmadığında veya bu hücreler ciddi olarak hasarlandığında aktive olan bir tür hücresel intihardır. Henüz tam olarak anlaşılammış mekanizmalarla hücre ölüm sinyalinin alır. İlk olarak gerçekleşen olay hücre hasarlanmadır. Bu proteinlerin yapılarının bozulması ve DNA'nın ayrışmasıyla olur. Daha sonra mitokondrilerden serbest oksijen radikalleri açığa çıkar. Bu ilk hasarlanma bilinmeyen bir proteince düzenlenir, bu protein hücre ölümüne katkısı olan p53 proteinini aktifler. P53 de daha sonra apopitozu devam ettiren bax genini indüklerken antiapopitotik bcl-xl'i baskılar. Böylece bir tür proteaz enzim grubu olan kaspazlar harekete geçirilerek hücre apopitotik cisimciklere ayrılıp, makrofaj etkinliği gösteren komşu hücrelerce yok edilir. Nekrozdan farklı olarak apopitozda; belirli bir hücre grubu değil hücreler ayrı ayrı olaydan etkilenir ve bu durum kalıtsal olarakta kodlanmıştır. Yine apopitozda belirgin bir DNA ayrışması vardır. Apopitotik cisimcikler fagosite edilirken herhangi bir inflamasyon bulgusu izlenmez (6).

Glokom hastalarının muayenelerinde retinal sinir lifi kaybı ile ilişkili optik sinir başı değişiklikleri izlenmektedir. Bu da yaygın gangliyon hücre hasarını işaret etmektedir. Bununla birlikte gangliyon hücre hasarı sadece glokoma özgü bir olay olmayıp, birçok diğer optik nöropati ve retinopatide de görülebilmektedir (Anterior iskemik optik nöropati, optik disk drusen, diabetik retinopati, santral retinal arter tıkanıklığı, travmatik optik nöropati, Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz). Bu benzerlikten hareketle yapılan çalışmalarda glokom hastalığının fizyopatolojisine veya biyokimyasına ışık tutacak yeterli veri ne yazık ki henüz elde edilememiştir.

Bugün için glokomda optik sinir hasarını açıklayacak 3 temel görüş vardır. İlk ikisi vasküler ve mekanik mekanizmalara, üçüncüsü eksitotoksisteye yoğunlaşmıştır.

### Vasküler Mekanizma

Bu görüşe göre aksonal kayıp öncelikle bir iskeminin sonucudur. Göz, bildiğimiz gibi vücutta en iyi kanlanan organlardan biridir, hem retinal arterlerden hem de uveal ve siliyer arterlerden beslenir. Glokomda kan akımını düzenleyen mekanizmalarda birtakım değişiklikler olmaktadır. Çeşitli vasküler bozukluklarda buna hiperlipidemi, arteriyoskleroz, hipertansiyon ve vazospastik hastalıklar da dahil olmak üzere endotel disfonksiyonu olduğunu biliyoruz. Glokomlu hastalarda, plazma endotelin-1 düzeyi kontrol gurubu ve NTG grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Vasküler faktörlerin glokom patogenezinde önemli bir yeri olduğunu gösteren bir dizi delil ortaya konmuştur. Birincisi, GİB ile olan santral retinal arter (SRA) ve posterior siliyer arterlerdeki (PSA) rezistans indekslerindeki artıştır. İkincisi, arteriyel kan basıncındaki nötrül düşüşün normal kontrollere göre glokomlu hastalarda retrobulber arteriyel akım hızında oluşturduğu azalmadır. Üçüncü olarakta NTG grubunda retrobulber rezistansı azaltıp kan akımını artırmak için oluşturulan akut vazodilatasyon ve bunun sonucu olarak da kontrast duyarlılıkta gözlenen düzelmedir (7).

Yine glokomda optik sinir iskemisi ile ilgili olduğu düşünülen bir durum da sistemik veya lokal uyarımlarla oluştuğuna inanılan oküler mikrodolaşımdaki kronik ve/veya intermitan vazospazmdır. NTG'lilerin turnak yatağı kapillerlerinde oluşturulmuş bir vazospastik cevap sonrası görme alanı duyarlılıklarında bozulmalar kaydedilmiştir. Hettinger el titreştirme testi (HHVT) de bu vazospastik eğilimi ortaya çıkarmak üzere tasarlanmış bir test olup, titreşim yaratan özel bir cihaz kullanılarak el 30 saniye süreyle 50Hz frekansta ve 2mm amplitüde titreştirilir ve sonuç özel bir formül yardımıyla değerlendirilir. Bu test hem glokom hastalarında hemde glokom şüphesi olanlarda vazospazma eğilimi ortaya koymakta faydalı olabilmektedir, özellikle hemen test sonrası yapılmış görme alanı muayenelerinde arkuat zonda belirgin olmak üzere önemli değişiklikler olduğu izlenmiştir (8,9).

### Mekanik Etki Mekanizması

Bu mekanizmaya göre, lamina kribrozaya olan baskı nedeniyle akson hasarı olmakta ve sonuçta akson taşıma sistemi engellenerek retina gangliyon hücresi hasarı oluşmaktadır. Bu blokaj sonrası büyüme faktörlerinin gangliyon hücrelerine ulaşmadığını düşünülmektedir. Memeli sinir sisteminde pek çok bu türden faktör vardır, ama gangliyon nöronlarıyla en yakından ilişkili olanı beyin kökenli nörotropik faktördür (BDNF). Bu faktör beyindeki hedef nöronlar tarafından salgınır. Gangliyon hücreleri de bu nöronlarla sinaps yapar ve nörotropini alıp retinaya ulaştırır. Gelişim dönemi süresince BDNF

bu yolla gelir, kullanılır ve tüm retina gangliyon hücreleri de bu desteğe bağımlı kalır. Deneysel olarak eğer BDNF taşınımı bir şekilde engellenecek olursa, gangliyon hücrelerinin öldüğü görülmüştür.

Mekanik etki ile ilgili bir diğer mekanizmada GİB artışının damar hemodinamiğini değiştirerek, dokulara kritik perfüzyon akım miktarını düşürebileceğidir. PAAG da artmış mekanik basınç sonucu retrobulber arterlerde kan akım hızlarının azaldığı izlenmiştir. Renkli Doppler incelemeleri ile skleral emme yapılarak oluşturulan GİB artışı sonrası ölçülen kan akım hızlarında; SRA ve PSA'da azalma gözlenirken, oftalmik arterde (OA) farklılık gözlenmemiştir. Şüphesiz GİB'in optik sinir ve retina kanlanmasına olan etkisinden bahsederken, bunu özellikle yaşlanma ve aterosklerozdan bağımsız düşünmemek gerekir, çünkü her iki faktör de hem retina hem de beyin kanlanmasında azalma meydana getirmektedir. Muhtemelen bu ikisi artmış GİB'e veya azalmış kan akımına cevap olarak oluşan otoprotector mekanizmaları glokomda daha belirgin olmak üzere etkilemektedir (10).

### Eksitotoksiste Hipotezi

Son zamanlarda, iskemi veya iyonotropik glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması yani eksitotoksiste sonucu olduğu düşünülen glutamata bağlı toksisitenin glokomda gangliyon hücre ölümüne yol açabileceği bildirilmektedir. Glutamata bağlı eksitotoksiste inme, travma, epilepsi, Huntington hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz ve AIDS demansında da gözlenmiştir. Glokomda hasarlanan nöronların santral sinir sistemi ile ilişkili olduğu düşünülürse, eksitatuvar aminoasitlerin glokomdaki gangliyon hücre hasarında da rol oynayabileceği olası görünmektedir.

İlk defa 1957 yılında Lucas ve Newhouse'ın retina dejenerasyonlarını önlemeye uğraşırken farelere uyguladıkları ciltaltı glutamatın gangliyon hücre tabakasında ağır hasara yol açtığını görmeleriyle, glutamatın toksik potansiyeli anlaşılmıştır. Daha sonra Olney benzer sonuçları elde ettiğinde, buna eksitasyona yol açan bir aminoasit olan glutamatın aşırı uyarılmasının neden olduğunu tesbit ettiğinden; hasarlanmayı "eksitotoksiste" olarak nitelemiştir (10).

Glokom hastalarının vitreusunda glutamat düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Retinaya olan glutamat toksisitesinde, bu aminoasitin seçici bir etki gösterdiği düşünülmektedir. Gangliyon hücreleri uzunlukları itibarıyla retinada özellikli durumdadır (lateral genikülata dek uzanırlar). Bu da gangliyon hücrelerinde eksitotoksik hasarlanmaya karşı yatkınlık oluşturmaktadır. Bununla ilgili çeşitli açıklamalar vardır. Birincisi, bu hücreler diğerlerine göre daha hassas olabilir. Yine bu

hücrelerde hücre ölümünü tetikleyen bir alt gurup N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörü bulunuyor olabilir.

Gangliyon hücrelerinin eksitotoksisteye maruz kalması, NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılmasıyla hücre içi kalsiyumun ileri derece artması sonucu olduğu bilinmektedir. Sonuçta da kalsiyum hücre ölümüne kadar giden bir dizi enzimatik olayı başlatmaktadır. Eğer bu enzimlerin translyasyon veya transkripsiyonu birtakım ajanlarla engellenecek olursa, bu hasarın önüne geçebilme şansı doğacaktır. Bundan hareketle siklohegzimid ve daktinomisin ile düşük konsantrasyondaki NMDA'nın hücrelere verdiği hasarın önüne geçilmiş ama yüksek düzeyde NMDA varlığında etkinlik azalmıştır. Bu azalma yüksek düzeyde NMDA'nın daha belirgin aşırı uyarılma yapmasına bağlanmıştır (11).

### Nöron Korunması

Nöron korunması terim olarak, primer etken ortadan kaldırılmış olsa da hasarlanma riski altındaki, ölmüş veya ölmekte olan hücreler arasında bulunan sağlıklı nöronların korunması anlamında kullanılmaktadır. Glokomda, nöron korunmasının amacı stresli durumlarda nöron yaşamını devam ettirecek sinyal yollarını açık tutmak ve nöron hücre ölümüne neden olacak maddelerin veya yolların önüne geçerek retina gangliyon hücre hasarını geciktirmek veya durdurmaktır (2).

Klinik çalışmalarla ortaya konan bir sonuca göre; glokomda optik sinirin tüm aksonları ve retina gangliyon hücrelerinin de hepsi aynı anda hatta aynı yıl veya aynı dekatta ölmemektedir. Zira glokomatöz hasarlanma kronik bir süreçtir. Ama ilginç olarak, eğer optik sinir herhangi bir nedenle kesilir veya ezilmeye uğrarsa, gangliyon hücrelerinin kısa süre içinde öldüğü görülmüştür. Nöron düzeyinde, örneğin apoptozla oluştuğunu düşünürsek dejenerasyonun başlayıp bitmesi 24 ile 36 saat arasında gerçekleşmektedir. Biliyoruz ki, apoptozla bir hücrenin ölmesi için bazı sinyallere gerek vardır. Bu durumda optik sinir aksonlarının aynı anda uyarılmadıklarını düşünmek yanlış olmaz. İnsan optik sinirinde yaklaşık bir milyon aksonun olduğu düşünülecek olursa, glokomlu bir gözde herhangi bir anda ancak birkaç sinir hücresinin hasarlanma sürecinde olması olasıdır. Glokomatöz optik nöropati için bu nedenle tüm optik sinirin kronik bir hasarlanma süreci değil de, optik sinirin her bir aksonunun akut kaybı ile ya da gangliyon hücrelerinin herbirinin ayrı ayrı ölümü ile oluşan bir süreç olduğunu söylemek belki de daha doğru olur. Böyle olunca da ilginç bir soru ortaya çıkıyor; acaba glokomlu bir gözde geride kalan aksyon veya gangliyon hücrelerini yani henüz hasarlanmamış olanları hasta mı yoksa sağlıklı mı kabul etmek gerekir.

Santral sinir sisteminde oluşan inmenin fizyopatolojisinden biliniyor ki, akut bir iskemi sonrası gelişen nörodejenerasyona ikincil olarak daha sonra ortaya çıkan ve yine ilk hasarlandırıcı uyarana bağlı oluşan gecikmiş bir nöron kaybı ortaya çıkmaktadır. Bu paradigmaları glokoma da uyarlırsak; gangliyon hücrelerinde hasarı başlatan bir uyarı, daha sonra çevredeki sağlıklı hücrelerde de ikincil olaylara sebep olabilecektir. Böyle bir süreçte bize nöral retinal rimdeki veya görme alanındaki ilerleyici kaybı anlamaya yardımcı olacaktır.

Optik sinirin hasarlanması akut dejeneratif süreçlerin bir toplamı olarak düşünüldüğünde, bunu başlatan nedenlerin ya da ikincil olayların bilinmesi de gerekmektedir. Optik sinirin hasarlanmasında rol alan birincil ve ikincil mekanizmaların varlığı ilk olarak Schwartz ve ark. tarafından ortaya konmuştur. Erişkin ratın optik sinirinde kısmi, ölçülebilir ve kontrollü bir şekilde hasar oluşturularak yapılan deneyde glokomdakine benzer şekilde hasarlanmış hücrelerin apoptozla kaybedildiği görülmüştür. Dejenerasyon sürecinin kendi içerisinde de aktive olduğu ve ilk hasarlanmadan kurtulan nöronların daha sonra ortaya çıkan medyatörlere bağlı hasarlanmaya maruz kalıp, sonuçta yine bozulduğu izlenmiştir. Bu sonuca göre de eksitasyon yapıcı aminoasitler, serbest radikaller ve potasyum iyonu gibi toksik medyatörlerin hem sinir liflerinde hem de retinada muhtemelen var olduğu ve sağlam kalan akson ve hücrelerde ikincil hasarlanmayı tetiklediği sanılmaktadır. Böyle bir dejenerasyonun boyutlarıysa salınan toksik maddelerin miktarıyla ilgili olarak, ilk lezyonun ciddiyeti belirlenmektedir. Bu belki de neden GİB normal sınırlara çekildiği halde glokomatöz hasarın bazı olgularda ilerlediğini ve de olgudan olguya da farklılıklar gösterdiğini açıklayabilir (12,13).

Bu anlatılanların ışığında, glokomda nöronlar için en az dört durumdan bahsedilebilir; normal, hasta, bozulma aşamasında ve ölmüş. Bireysel yatkınlıklar, spesifik genlerdeki polimorfizm, mutasyonlar ve ailevi kalıtım gibi faktörler hasta veya sağlıklı hücrelerin durumunu ve hastalığın ilerleme şeklini belirlemektedir. Hasta hücrelerin endojen mekanizmalar veya egzogen faktörler tarafından kurtarılabilmesi sevindiriciyken, bozulmaya başlamış olanları kurtarmak için ancak gen ekspresyonunun değiştirilmesi gibi bugün için oldukça zor çözümler kalmaktadır. Öylese araştırılması gereken, sağlıklı bir hücreyi hasta olmaya zorlayan ve hasta bir hücreyi de bozulmamaya götüren uyaranlardır. Bu olaylar dizisinin ve altında yatan faktörlerin bilinmesi bizleri yeni farmakolojik gelişmelere ve nöron kurtarılması veya korunmasına doğru yönlendirecektir.

Glokomatöz optik nöropatide nöron korunmasının yerini değerlendirebilmek için üç adet yaklaşım vardır.

Birincisi, glokomda vasküler ya da benzeri mekanizmalarla oluşan kronik hasar aksonal yolla olmaktadır. İkincisi, retina gangliyon hücrelerinin korunması küçük moleküller, proteinler ve gen tedavisi gibi çeşitli yollarla olabilir. Son olarak, hücrelerin endojen savunma mekanizmalarını harekete geçirmek nöron korunmasında etkili ve alternatif bir yol olabilir. Bunlardan yola çıkarak glokomda nöron korunmasında etkili olabilecek çeşitli stratejiler ve tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Bir çoğu halen deneysel düzeyde devam eden bu çalışmaların klinik kullanıma sunulmasıyla glokom tedavisinde şüphesiz ki yeni bir dönem başlayacaktır.

## Nöron Koruyucu Stratejiler ve Tedavi Yaklaşımları

### 1. Nörotropik Büyüme Faktörleri

Fibroblastik büyüme faktörü, BDNF ve siliyer nörotropik faktör gibi erişkin insan retina gangliyon hücre fibrillerinin yaşam sürelerini uzatan bazı nöron koruyucu faktörler bulunmuştur. Böylelikle bu faktörlerin açığa çıkmasını kolaylaştırarak gangliyon hücrelerinin yaşam sürelerinin uzatılabileceği görüşü ortaya atılmıştır. Nörotropik hipoteze göre hedef hücrelerce salgılanan büyüme faktörleri nöron yaşamı açısından önemli bir yere sahiptir. Eğer gelişmekte olan gangliyon hücreleri kendi hedef nöronlarıyla bağlantı kuramazlarsa bu faktörlerden mahrum kalırlar. Benzer şekilde de gangliyon hücreleri kendi reseptörlerinin yardımıyla BDNF gibi faktörlere cevap verirler. Glokom gibi durumlarda optik sinir başındaki aksonal taşınmanın bozulması sonucu bu yaşamsal uyarıların nöronlara ulaşımını engellenmiş olmaktadır (2).

Bu nörotropinlerin uygulanma yolları açısından düşünülen yöntem, retina içine implant şeklinde verilebileceğidir. Biyoteknoloji ile günümüzde nörotropin sentezleyen ölümsüz hücrelerden hazırlanmış yarıgeçirgen polimer kolonlar geliştirilmiştir. Bu yöntemle ALS hastalarına intratekal olarak siliyer büyüme faktörü verilmiştir. Bu yöntem glokomla birlikte diğer Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington koresi, multipl skleroz, epilepsi ve kronik ağrı gibi durumlarda da yararlı olabilecektir.

### 2. Farmakolojik Yaklaşımlar

#### A) Kalsiyum Kanal Blokajı

Kalsiyum birçok fizyolojik olayın düzenleyicisi olmak gibi önemli işlevlere sahiptir. Eğer hücrede kalsiyum dengesi bozulacak olursa, bir dizi patolojik ve toksik olay da beraberinde gelebilmektedir. Bu nedenle iskemi veya bir travma sonucu zararlanmış bir nörona kalsiyum akışı önlenemez olursa, bu hücre hasarlanmadan korunabilecektir. Bu görüş, bu konuda pek çok deneysel çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Retina

ile ilgili bir olguda, bir kalsiyum kanal blokörü olan flunarizin rat retinasını iskemik hasardan koruduğu görülmüş, yine nifedipin gibi farklı bir kalsiyum blokörü ile de yine rat retinasında santral retinal arter tıkanması sonucu oluşturulan ERG patolojisi geri döndürülmüştür. Brovinkamin ve mekobalamin de bu konuda üzerinde çalışılan diğer iki kalsiyum kanal blokeridir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin NTG gurubundaki hastalarda görme alanı kaybını önlediği ile de ilgili deliller mevcuttur. Ama bunu gangliyon hücrelerini koruyarak mı yoksa kan akımını artırarak mı yaptığı açık değildir. Son zamanlarda betaksolol ile ilgili yapılan bir çalışmada, bu ilacın kan damarlarında kalsiyum kanal blokörü gibi davrandığı görülmüştür. Betaksololun in vitro olarak glutamat toksisitesine ve deneysel iskemiyeye karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da NTG gurubunda bu etkinlik kanıtlanmış ve sonuçları yayınlanmıştır. Betaksolol ayrıca peritona veya vitreye doğrudan uygulandığında iske-mi-reperfüzyon hasarına karşı koruduğu görülmüştür (14).

#### B) Glutamat Blokajı ve NMDA Antagonistleri

Glutamat iske-mi sonrası retinadan salınmakta ve GİB artışına neden olmaktadır. Bu da glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasını sağlayarak, gangliyon hücrelerinin ölmesine yol açmaktadır. Birçok çalışmadan ortaya çıkan sonuca göre NMDA tip glutamat reseptörleri retina gangliyon hücrelerinin eksitotoksitesinde önemli rol oynamaktadır. Eğer bu reseptörler bloke edilirse hücre ölümünün önüne geçilebilecektir. Retinada iske-mi oluşturulmuş bir modelde, MK-801, dekstrometorfan, flupirtin ve memantine kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. NMDA reseptörleri santral sinir sisteminde oldukça yaygın olduğundan, birçok olayla da (bilinç, hafıza) ilişkisi olmaktadır. Böyle olunca da bu reseptör bloke edilirken bir takım istenmeyen durumlarla karşılaşılması kaçınılmaz olmaktadır. Eğer daha spesifik NMDA antagonistleriyle çalışılacak olursa bunun da önüne geçilebilir. Bugünkü bilgiler flupirtin de bu özelliklerin var olduğunu göstermektedir. Bu da toksik potansiyelinin azlığı, NMDA antagonisti olarak etkinliği ve apoptotik hasarı engelleme yeteneğiyle flupirtini glokom tedavisinde kullanılabilir alternatif bir ilaç haline getirmektedir. Denenen ilaçlardan biri olan memantin de halen Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (11).

#### C) Antioksidanlar

Serbest oksijen radikalleri, hücredeki kimyasal reaksiyonların doğal bir sonucu olarak ortaya çıkar ve birçok makromolekülle reaksiyona girerek protein değişikliğine, lipid peroksidasyonuna ya da nükleik asit parçalanmasına neden olur. Bunun için hücreler enzim-

lerden oluşan (katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz) doğal savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Patolojik durumlarda oksijen radikalleri bu savunmayı aşarak hücre hasarı oluşturur. Bu radikallerin apoptozda da etkili olduğu ve hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (15).

Öyleyse glokomdaki gangliyon hücre ölümünde de bu serbest radikallerin yeri olabilir. Tavşan retinasında yapılan bir çalışmada yüksek GİB ile oluşturulan iskemide oksijen radikallerinin olduğu ve ortaya çıkan hasarın (ERG ile belirlenmiştir) antioksidan tedaviyle gerilediği gözlenmiştir. Dahası, iske-mi-reperfüzyon hasarı sonrası retina işlevlerinin; E vitamini, lipoat, süperoksit dismutaz, katalaz, ginkgo biloba, çinko, allopürinol ve manitol gibi antioksidan ajanlarla korunduğu gösterilmiştir. Yine rat gangliyon hücresinde oksidatif stresin sonucu olarak ortaya çıkan lipid peroksidasyonu tirilazad mezilat ile önlenmiştir.

Apoptozla oluşan hücre hasarına yol açan serbest oksijen radikallerine karşı geliştirilecek stratejiler glokomatöz hasar sonucu gangliyon hücre kaybının da önüne geçecektir. Böyle bir bileşik daha öncede adı geçen ve bir trisiklik antidepresan olan flupirtindir. Oluşturduğu NMDA antagonizması yanında yapılan deneylerde oksidatif hasara karşı da koruyucu bulunmuştur. Bu ilacın bir avantajı da kullanımda olması ve iyi tolere edilebilmesidir. Son zamanlarda gündeme gelen bir diğer antioksidan bileşikte nörohormon melatoninidir. Endojen bir kimyasal olması iyi tolere edilebilmesi açısından bir şans olarak görülmektedir. Melatoninin nöronları hem iske-mi hem eksitotoksitesiteye karşı koruduğu ve apoptozla oluşan hücre ölümünü tersine çevirdiğine ilişkin artan oranda deliller ortaya konmuştur.

#### D) Nitrik Oksit Sentezinin Önlenmesi

Nitrik oksit (NO) önemli fizyolojik ve patolojik rollere sahiptir. Potent bir vazodilatör olarak koroidin de içinde olduğu birçok vasküler yatakta kan basıncını düzenler. Santral sinir sisteminde de bir nörotransmitter ve nöromodülatör olarak glutaminerjik kavşakta görevlidir. Retinada rodarda, bipolar hücrelerde ve amakrin hücrelerde fizyolojik medyatördür. NO, nörotoksik etkide gösterebilmektedir. Glutamata bağlı nöron hasarında aşırı miktarda NO sentezi olduğu görülmüştür. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve multiple sklerozda etkili olduğuna inanılmaktadır. Özellikle nitrik oksit sentetaz-1 (NOS-1) ve nitrik oksit sentetaz-2 (NOS-2) enzimleriyle oluşan formlarının nörotoksik olduğu bilinmektedir (1,16).

Glokomlu gözlerde optik sinir başında NOS enziminin değişik formları tesbit edilmiştir. Glokomatöz hasara uğramış sinir lifi katında oldukça fazla NOS-1 enzim düzeyi saptanmıştır. Yine normal popülasyona

göre bu enzimin diğer formlarının da glokom hastalarında yüksek olması bu görüşü desteklemektedir. Öne sürülen teoriye göre NO optik sinir hasarının oluşumu esnasında aşırı miktarda üretilerek bir süperoksit olan peroksinitrite dönüşmekte ve hasar oluşturmaktadır. Selektif olarak glokom hasarından sorumlu NOS formları kesin ortaya konulup sonrada bunların inhibisyonu yapılarak nöronların korunması gerçekleştirilebilecektir.

#### E) Apoptozun Önlenmesi

Apoptozu engellemek için yapılan farmakolojik çalışmaların temel amacı hücre ölümüne neden olan enzimlerin (proteazların) inhibisyonudur. Apoptozu önleyen bazı ilaçlar geliştirilmiştir. Bir monoamin oksidaz olarak geliştirilen deprenil apoptozu inhibe eden genlerin ifadelerini artırmaktadır. Proteazları inhibe eden ilaçlar üzerinde de çalışmalar devam etmektedir. Rat retinasında ışıkla uyarılmış fotoreseptör hücre ölümünün intravitreal olarak verilen flunarizin ve aurotrikarboksilik asitle geciktirebildiği gösterilmiştir. Hala insanda apoptoz süreci ile ilgili pek çok aydınlatılmamış konu bulunmaktadır. Bu nedenle yeni bilgiler öğrenildikçe, gangliyon hücre yaşamını uzatacak yollarla kendiliğinden açılacaktır (17).

#### F) Alfa-2 Agonistler

Alfa-2 agonistlerin nöron hasarı yapan birtakım mekanizmaları engelleyerek glokomda hücre korunmasında rol oynadığı çeşitli hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Yeni jenerasyon bir alfa-2 agonist olan bromonidin ile yapılmış çalışmalarda bu ilacın göz içerisinde yeterli konsantrasyona ulaşarak nöron koruyucu bir etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu ilacın nöron koruyucu etkisi; apoptoz genleri olan bcl-2 ve bcl-x 'in ifadelerini artırması, hücre ölümüne neden olduğu bilinen bax geni etkilememesi ve nöron yaşam süresini artıran bir büyüme faktörü olan fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) yapımını artırmasıyla ilgili görünmektedir. Selektif etki gösterdiği içinde aköz dinamiğini de, hem yapımını azaltarak hem de uveaskleral yolu çalıştırıp dışa akımı artırarak iki yönlü olarak etkileyip GİB'i düşürmektedir. Diğer bir alfa-2 agonist olan apraklonidin sistemik hipotansif etkisi, oküler allerji potansiyeli, ön segment iskemisi yapabilmesi ve uzun süreli kullanımda taşiflaksiye neden olmasından dolayı bugün kronik tedavide önerilmemektedir (2).

### 3. Optik Sinir Rejenerasyonu

İnsan optik sinirinde bir lezyon sonrası sinir liflerinin neden rejenerasyon olamadığı hala bir bilmedir. Son yıllardaki bazı gelişmeler sonucu memeli santral sinir sisteminde de bir rejenerasyonun olabileceği yönünde ümitler oluşmaya başlamıştır. Periferik sinir grefti (siyatik sinir) kullanılarak santral sinir sistemiyle

bir köprü kurulabileceği görülmüştür. Bir uç retina-dayken diğeri beyinde olacak ve de aksonlar bu yollarla ilerleyip, hedefine ulaşabilecektir. Schnell ve Schwab büyümeyi engelleyen muhtemel bir inhibitör maddenin santral sinir sistemindeki oligodendrositlerden kaynaklanabileceğini bildirmiştir. İlginç bir durum da embriyonik hücrelerin beyin dokusu ile kültürü yapıldığında ortaya çıkan büyümedir. Öyle görünüyor ki, büyük olasılıkla bu hücreler bazı inhibitör mekanizmalardan etkilenmemektedir. Antikorlarla birlikte tropik maddeler, Schwann hücre greftleri ve embriyonik hücre ekimi devam eden çalışmalardır. Yine optik sinirde hasara yol açtığı düşünülen myelin kaynaklı maddelerin makrofaj aktivasyonu ile engellenmesi yönünde de çalışmalar sürmektedir (18).

### 4. Gen Tedavisi

Bazı ilaçların etki mekanizmaları ve modern moleküler genetiğin hızlı gelişimi dışarıdan verilen ajanların yerine, gen düzeyinde bir etkileşimle aköz dinamiğini değiştirme olasılığını ortaya çıkarmıştır. Mesela, PGF-2 alfa ile siliyer kaslar arasındaki bağ dokuda enzim aracılı bir yeniden düzenleme yaparak uveaskleral yolun çalıştırılabilmesi gibi. Bu yaklaşımla siliyer kasa yada trabeküler ağa yabancı genler verilerek bazı değişiklikler uyarılabilir. Adenovirüs kullanılarak yapılan böyle bir denemede, trabeküler ağa ve Schlemm kanalına gen enjekte edilmiş ve dışa akım özelliğinde değişiklikler saptanmıştır. Kaufman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da herpes virüsü kullanılarak tavşan retinasına verilen bir genin gangliyon hücrelerinde ifade bulduğu gözlenmiştir. Benzer çalışmalarda da ön segmentin farklı yerlerine verilen genlerin işlev gördüğü bildirilmiştir. Bu çalışmalarda intravitreal olarak verilen genler için ayrıca; korneal inokülasyon, skleral veya koroidal implantasyon ve episkleral enjeksiyon yöntemleri gibi seçeneklerde bulunmaktadır (19).

### Glokom Tedavisinin Geleceği

Tüm bu anlatılan çalışmalar ya gangliyon hücre yaşamını uzatmak ya da gangliyon hücre apoptozunu önlemek amacıyla ortaya konan çeşitli faktörlerin potansiyel tedavi edebilirliklerine işaret etmektedir. Gen tedavisi de bu konudaki yaklaşımlardan en ilginç olanlarından bir tanesidir. Herşeye rağmen tüm bu yaklaşımlar glokomda bugün için temel unsur olan GİB'i tehlike olmaktan çıkaracak çözümler sunamamaktadır. O nedenle cerrahi veya tıbbi yollarla GİB'i düşürmek önemini korumaya devam edecektir. Henüz çok az şey ifade eden nöron korunması da, yakın gelecekte henüz çözümlenememiş bazı konular aydınlatıldığı zaman yavaş yavaş kullanıma girecek ve gelecekte glokomda rutin bir uygulama olarak yerini alacaktır (17).

**KAYNAKLAR**

1. Schuman J S: Neurotoxicity and neuroprotection. The Boston Glaucoma Course 1999.
2. Barmatz H, Khan K, Stamper R L: Neuroprotection: A new paradigm in glaucoma. Education Design 1999; 6-17.
3. Goldberg I: How common is glaucoma worldwide? Glaucoma in the 21 st Century Hong Kong 1999.
4. S S Hayreh: The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy. Surv Ophtalmol 1999; 43:27-42.
5. S L Graham, S M Drance: Nocturnal hypotension: Role in glaucoma progression. Surv Ophtalmol 1999; 43:10-6.
6. Nickells R W: Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: An update of the molecular pathways involved in cell death. Surv Ophtalmol 1999; 43:151-62.
7. Douglas R. Anderson: Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. Surv Ophtalmol 1999; 43:5-9.
8. Goldberg I, Chai E, Chia A, Benschel C, Bauman A, Chen J: The Hettinger hand vibration test, vasospasm and glaucoma. Surv Ophtalmol 1999; 43:66-78.
9. Chai E, Goldberg I, Chia A, Chen J: Visual field responses to a hand vibration stimulus. Surv Ophtalmol 1999; 43:79-88.
10. Kaufman P L, Gabelt T B, Cynader M: Introductory comments on neuroprotection. Surv Ophtalmol 1999; 43:89-90.
11. Vorwerk C K, Madhu S R, Dreyer E B: An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy. Surv Ophtalmol 1999; 43:142-50.
12. Yoles E, Schwartz M: Potential neuroprotective therapy for glaucomatous optic neuropathy. Surv Ophtalmol 1998; 42:367-72.
13. Caprioli J: Neuroprotection of optic nerve in glaucoma. Acta Ophtalmol Scand 1997; 75:364-7.
14. Turaçlı M E, Özden R G, Gürses M A: The effect of betaxolol on ocular blood flow and visual fields with normotension glaucoma. Euro J Ophtalmol 1998; 8:62-6.
15. Levin L A: Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. Surv Ophtalmol 1999; 43:98-101.
16. Neufeld A H: Nitric oxide: A potential mediator of retinal ganglion cell damage in glaucoma. Surv Ophtalmol 1999; 43:129-35.
17. Mc Kinnon J S: Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection. Curr Opin Ophtalmol 1997; 8:28-37.
18. Nicholls J G, Adams W B, Eugenin J, Geiser R, Lepre M, Luque J M, Wintzer B S: Why does the central nervous system not regenerate after injury? Surv Ophtalmol 1999; 43:136-41.
19. Kaufman P L, Jia W, Tan J, Chen Z, Gabelt B T, Booth V, Tufaro F, Cynader M: A perspective of gene therapy in the glaucoma. Surv Ophtalmol 1999; 43:91-7.