

Glokomda Alfa-2 Agonist ve Prostaglandin Kullanımı

THE USE OF ALPHA-2 AGONIST AND PROSTOGLANDINS IN GLAUCOMA

Mehmet Y. SEVEN*, Erol TURAÇLI**

* Arş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

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

Özet

Glokom görme alanı kaybına ve körlüğe yol açan ciddi bir hastalıktır. Prostaglandin ve α -2 agonistler glokom tedavisinde yeni kullanılmaya başlayan ilaçlardır. Klasik glokom ilaçlarının kontraendike olduğu hastalarda alternatif olarak kullanılır. Diğer klasik glokom ilaçlarıyla birlikte kullanılır. Bu makalede prostaglandin ve α -2 agonistlerin glokom tedavisindeki kullanımından bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Prostaglandinler, α -2 agonistler

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:133-139

Summary

Glaucoma is a serious disease which can lead to blindness and visual field loss. Prostaglandins and α -2 agonists are new line drugs used in glaucoma management. In cases where classical glaucoma drugs are contraindicated these drugs can be applied. These new drugs can also be used in conjunction with other classical glaucoma drugs. This article is about role of prostaglandin derivatives and α -2 agonist in glaucoma treatment.

Key Words: Glaucoma, Prostaglandins, α -2 agonists

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:133-139

Alfa-2 Agonistler

Epinefrin ve dipivefrin non-selektif adrenerjik agonistlerdir. Epinefrinin pivalyl asit ile esterifikasyonu ile oluşan dipivefrin bir ön ilaçtır. Esterifikasyon ile ilacın lipofilik özelliği ve bununla ilişkili olarak korneal geçişi artmaktadır.

Alfa adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu siliyer vazokonstriksiyon oluşturur. Buna bağlı olarak ultrafiltrasyon basıncı, dolayısıyla ön kamara sıvısının yapımı azalır.

Siliyer epiteldeki β reseptörlerin stimülasyonu ön kamara sıvısının üretimini, siliyer kasın stimülasyonu uveaskleral ve trabeküler akımı artırır. Bunların net etkisi göz içi basıncının düşmesi şeklinde sonuçlanır.

Bu makalede glokom tedavisinde en fazla kullanılan üç α adrenerjik agonistten bahsedeceğiz.

Apraklonidin

Bir imidazolin derivativesi olan apraklonidin, klonidin benzen halkasının 4.karbonuna (para pozisyon) amid grubu (NH_2) ilavesiyle sentezlenir. Bu amid grubu apraklonidinin iyonizasyonunu artırarak, kan-beyin bariyerinden geçişini ve böylece santral sinir sistemi etkilerini azaltır. Lipofilik özelliği azaldığı için klonidine nazaran korneal penetrasyonu ve siliyer cisimdeki biyoyararlanımı daha düşüktür. Siliyer cisme geçen apraklonidin daha çok konjonktiva ve sklera yoluyla geldiği düşünülmektedir.

Apraklonidin hümör aköz üretimini azaltarak etkisini gösterir (1). Aynı zamanda episkleral venöz basıncı düşürerek dışa akımı artırır (2). Alfa adrenerjik agonistler adenilat siklaz enzimini ve bunun sonucunda siklik AMP'yi inhibe ederek hümör aköz üretimini azaltır. Beta blokerler de cAMP'yi azaltarak etki gösterir. Beta blokerlerle alfa agonistler additif etkilidirler (3).

Teorik olarak α -2 agonistlerin oküler kan akımını azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek konsantrasyonlarda α -1 adrenerjik reseptörleri de stimüle ederek vazokonstriksiyonla siliyer cisim kan akımını azaltır. Bununla ilişkili olarak da hümör aköz yapımı düşer (4).

Geliş Tarihi: 01.04.1999

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet Y. SEVEN
Balkiraz M. Bucak S. No:21/3
Abidinpaşa/ANKARA

Apraklonidinin %1.5'lük konsantrasyonu iris, konjonktiva ve sklerada kan akımının azaltır. Klonidinin aksine koroid, retina ve optik sinir kan akımında önemli bir değişiklik oluşturmaz (5). Klonidin ise limbal bölgeye olan kan akımı ve bunun sonucunda episkleral venöz basıncı azaltır (6).

%1 apraklonidin damlatıldıktan bir saat sonra GİB'de ortalama %20'lik bir düşüş görülür. Maksimal etkiye 3-5 saat sonra ulaşılır. %0.25-0.5 konsantrasyonları göz içi basıncına eşit etki ederken %0.125 dozun etkinliği azaltmaktadır. Buna karşılık konsantrasyonla ilişkili olarak yan etkide artış olmaktadır (7).

Ön segment laser cerrahisinden bir saat önce ve sonra birer damla %1'lik apraklonidin damlatılır. Kronik kullanımda günde iki defa tercih edilir.

Uzun süreli kullanımda güvenilir bir ilaçtır. Tavşanlarda 3mg/kg/gün dozda oral olarak verildiği zaman embriyoya toksik etkisi görülmüştür. Bu doz insanda kullanılanın 150 katıdır. Gebelerde iyi kontrollü çalışmalar yeterli olmadığından fetüs için yarar-zarar oranı hesaplandıktan sonra kullanılmalıdır. Pediatrik kullanımı ile ilgili yeterli deneyim yoktur.

Çoğu hastada hafif kapak retraksiyonu, konjonktivada soluklaşma görülür. Bilateral kullanımda bu bulguların anlaşılması güç olabilir. Kapak retraksiyonu müller kasındaki α -1-adrenoreseptör stimülasyonuna bağlıdır. Damlatıldıktan sonra bir kaç dakika içinde başlayan retraksiyon 3-5 saatde maksimuma ulaşır. Kapak aralığındaki genişleme ortalama 1.4 mm'dir (7). Gözlerin %45'inde dozla ilişkili olmayan sınırlı bir midriyazis görülür. Bu artış hastalar tarafından fark edilmeyen 1mm'den daha düşük bir artıştır (1).

Hastaların %85'inde limbal damarlardaki kan akımının azalması sonucu konjonktival beyazlaşma olur. Kronik kullanımın en rahatsız edici etkisi allerjik blefarokonjonktivit ve dermattitir. Glom tedavisinde kullanımını kısıtlayan en önemli yan etki de budur. Bu yan etki dipivefrin ve epinefrinde de görülür. Periorbital bölgede eritem ve ödem oluşur, deride pullanmalar olur. Bu yakınmalar apraklonidin kullanılmaya başladıktan haftalar, aylar hatta yıllar sonra oluşmasına rağmen 9.saat gibi daha erken bildirilen olgularda vardır (8).

Apraklonidin allerjisinin tipik semptomları göz kızarması ve kaşıntıdır. Tedaviye gerek yoktur. İlaç kesildikten 3-5 gün sonra foliküler konjonktivit düzelir. Oküler allerji sıklığı kullanılan doza göre artar. %0.5'lik apraklonidinle 3 ay tedavi sonucunda %36, %0.25 oranında apraklonidinle %9 oranında allerji gözlenir (9). Ayrıca hastalarda yanma, rahatsızlık, yabancı cisim hissi, kuruluk, kaşıntı, bulanık görme, konjonktival mikrohemoraji görülebilir.

Apraklonidinin en yaygın sistemik yan etkisi ağız ve burunda kurumdur. Nazolakrimal kanaldan absorbe olarak oral ve nazal mukozada vazokonstriksiyon sonucu kuruluk oluşturur (7). Bu yan etki doz ve kullanma süresiyle ilişkilidir. Bu etki %0.5 oranında apraklonidin kullanan hastaların %20'sinde görülür. Dozun azaltılması ile bu etki minimal olur. Apraklonidin kullanan hastalarda dozla ilişkili olarak düşük oranda yorgunluk belirtileri olabilir (10). Gastrointestinal sistemde abdominal ağrı, diare, mide rahatsızlığı ve kusma görülebilir.

Hem β -blokerler hem de klonidin lokal kullanımda bradikardi ve hipotansiyon oluştururlar. Kardiyovasküler yan etkiler apraklonidinde minimaldir. Apraklonidin istirahatteki ortalama kalp hızını, ortalama arteriyel kan basıncını etkilemez (11). Normal sağlıklı bireylerde egzersizin aktive ettiği kalp hızını minimal derecede etkilerse de yine de kullanımda dikkatli olunmalıdır. Buna karşılık %0.5'lik timolol egzersizin aktive ettiği kalp hızını önemli oranda azaltır.

Klinik Endikasyonlar

A) Ön Segment Laser Tedavisi: İlk defa Pollack ve Patz 1976'da argon laser iridotomi sonrası GİB'nin arttığını göstermişlerdir (12). Daha sonraları Neodymium: YAG laser iridotomi, Nd:YAG laser kapsülotomi, argon laser trabeküloplasti sonrası GİB'nin arttığı bildirilmiştir. Argon laser trabeküloplasti sonrası 10 mmHg veya daha fazla göz içi basıncı artımı %20-40, argon veya Nd:YAG laser iridotomi sonrası %30-40, Nd:YAG laser kapsülotomi sonrası %40 oranında görülür (13-15). Bu hastaların bir haftalık izlenimi sonucunda GİB'nin normale dönmesine rağmen bu GİB artışı, optik sinir hasarına neden olabilir (16). Argon laser trabeküloplasti sonrası GİB'nin artışı tam olarak açıklanamamasına rağmen inflamatuvar hücreler, pigment dökülmesi ve hücresel artıkların trabeküler ağı tıkanması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Genelde laser sonrası ilk 3 saat içinde bir çok GİB piki oluşur (10).

Apraklonidin ön segment laser cerrahisi sonrası GİB artışını önlemek için kullanılır. İris damarlarına olan akımı azalttığı için Nd:YAG laser iridotomi esnasında olan iris kanamalarında azaltır (17).

Apraklonidin tedavi sonrası 10 mmHg veya daha fazla GİB artışı görülmez (18). Argon laser trabeküloplasti sonrası, 250mg asetozolamid, %0.1 dipivefrin, %4'lük pilokarpin ve %0.5'lik timololün etkinlikleri karşılaştırıldığında %1'lik apraklonidin grubunda 5mmHg'dan fazla GİB artışı %3 oranında gözlenirken diğer gruplarda bu oran daha yüksek değerlerde bulunmuştur (19). Nd-YAG laser kapsülotomi, argon ve Nd-YAG laser iridotomi sonrası GİB artımı apraklonidin ile önlenebilmektedir (20-22).

B) Kronik Medikal Tedavi: Günümüzde glokom tedavisinde hala ilk ilaç olarak selektif veya non-selektif β -blokerler kullanılmaktadır. Bradikardi, aritmi, bronkokonstrüksiyon gibi yan etkileri nedeniyle kardiyopulmoner hastalığı olanlarda apraklonidin β -blokerlere alternatif ilaç olabilir.

Beta blokerlere apraklonidin eklenmesi dipivefrin eklenmesinden daha etkili bulunmuştur (11). Ayrıca timolol ve pilokarpin kombinasyonuna rağmen göz içi basıncı yeterince düşmediğinde laser veya cerrahi tedavi uygulanana kadar apraklonidin eklenmesi faydalı olabilir.

Apraklonidin %0.5 ve %1'lik konsantrasyonları normal ve glokomlu hastalarda GİB'ni aynı oranda düşürür. Beta bloker ve diğer glokom ilaçları ise normotansif kişilerde minimal etkilidir. Bu nedenle apraklonidin normotansif glokomlularda daha etkili olduğu fikri savunulmuştur (10).

C) İntraoküler Cerrahi: Katarakt ameliyatı ve trabekülektomi gibi ön segment cerrahisinden sonraki GİB artışları apraklonidin ile önlenilmekte ve ön kamara sıvısı yapımı azaltılabilmektedir. Ameliyat sonrasında kullanımda belirgin etkisi yoktur (23).

Apraklonidin ayrıca vitroretinal cerrahi sonrası veya glokomlulara sikloplejin damlatıldıktan sonra GİB artımını önlediği bildirilmiştir (24).

Brimonidin

2-imidazolinin derivesi olan brimonidin, klonidine benzer yapıdadır. Kimyasal adı 5-bromo-6-(2-imidazolidinylidene-amino) quinoxaline L-tartrate'dır. Apraklonidin aksine lipofilik bir ilaçtır ve korneal penetrasyonu daha iyidir. Brimonidin α -2 reseptörler için α -1 reseptörlerinden 1781 kez, apraklonidin 146 kez, klonidin ise 76 kez daha selektiftir (25). Esas olarak ön kamara sıvısı üretimini azaltırken aynı zamanda dışa akımı değiştirmeksizin uveaskleral akımı artırır. Episkleral venöz basınçta önemli bir değişiklik oluşturmaz (26).

Brimonidin apraklonidinle aynı güvenlik ve etkinlikte kullanılabilir. Brimonidin damlatıldıktan yaklaşık iki saat sonra maksimum etki oluşturur (27). Brimonidin damlatıldıktan 1-4 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Sistemik yarı ömrü yaklaşık 3 saattir. Karaciğerde metabolize olarak idrar yoluyla vücuttan uzaklaştırılır.

Lokal kullanılan brimonidin sistemik absorpsiyonu ile diğer gözde de GİB'nda azalma oluşur (28). Brimonidin %0.2 ve %0.5 konsantrasyonları, %0.08'liğinden daha belirgin düşüş oluşturur. Dozla ilişkili olarak yan etkileri artar. Bu nedenle brimonidin tercih edilen dozu %0.2 olarak belirlenmiştir (29).

Brimonidin argon laser trabeküloplastisi öncesinde %0.5'lik konsantrasyonda kullanılır. Primer açık açılı glokom veya oküler hipertansiyonlu hastalarda günde iki damla kullanımı GİB'nda %20-30 oranında düşmeye neden olur (26). Brimonidin günde 3 defa kullanımının iki defa kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü saptanamamıştır.

En sık görülen yan etki ağız kuruluğu, konjonktivada soluklaşma ve yorgunluktur. Dozla ilişki vardır. Ağız kuruluğu ve konjonktival soluklaşma, midriazis, kapak retraksiyonu α -1 reseptör aracılı reaksiyonlardır. Brimonidinle oluşan allerjik reaksiyon apraklonidine nazaran daha azdır ve %14.7 oranında görülür (27). Brimonidin ve klonidin oksidatif olarak stabil olup allerjiden sorumlu hydroquinone subünitlerin dönüşmez. Bu nedenle oküler allerji daha az olarak görülür (30). Olguların çoğunluğunda hafif derecede bir kapak retraksiyonu oluşur.

Lipofilik bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerini geçerek halsizlik ve uyuklamaya yol açabilir. Sistolik ve diyastolik kan basıncını hafifçe düşürür. Sistemik hipotansif etki klonidinden daha azdır. Kalp hızında anlamlı bir değişiklik oluşturmaz (29). Brimonidin solunum fonksiyon testleri üzerinde anlamlı etkisi yoktur (31).

Brimonidinle yapılan hayvan deneylerinde embriyonik ve fetal gelişim üzerine olumsuz bir etki görülmemiştir. Karsinojenik özelliği yoktur (32).

Brimonidin %0.2 ile %0.5'lik timololün GİB'na etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yanma ve batma yakınmaları timolol kullananlarda allerjik reaksiyon, kapak retraksiyonu, ağız kuruluğu ise brimonidine kullananlarda daha fazla görülür (27). %0.2 Brimonidin etkinliği ile %0.25'lik betaksololün etkinliği karşılaştırıldığında brimonidin daha etkili bulunmuş, brimonidine karşı taşıflaksi gelişmemiştir (33). Beta bloker kullanan hastalara günde üç kez %2'lik pilokarpin veya %0.2'lik brimonidin ilavesi GİB'i aynı oranda azaltır. Yalnız β -bloker ile kontrol edilemeyen hastalara günde üç defa dorzolamid veya günde iki defa brimonidin verilmiş ve brimonidin GİB'ni daha fazla azalttığı gözlenmiştir (34).

Sonuç olarak brimonidin primer açık açılı glokomda β -blokerlerin kontraendike olduğu olgularda alternatif ilaç olarak kullanılır. Sistemik yan etkisi non-selektif β -blokerlerden daha azdır.(35) β -blokerlerle GİB'i kontrol edilemeyen hastalarda kombine olarak kullanılır. Argon laser trabeküloplastide işlem öncesi ve sonrasında %0.5 brimonidin kullanıldığında GİB yükselmeleri daha az görülür.

Klonidin

Klonidin ilk defa 1962'de nazal mukozadaki vazokonstriksiyon yapıcı etkisinden dolayı dekonjestan olarak kullanılmıştır. Bu amaçla kullanılan hastalarda ortostatik hipotansiyon görülünce esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Klonidin lipofilik bir ilaç olduğundan kan-beyin bariyerinden geçer. Beyin sapında bulunan vasomotor merkezdeki presinaptik α -2 reseptörleri uyararak periferik vazodilatasyon oluşturur. Daha sonra 1966'da Makabe intravenöz klonidin sonrası GİB'nın düştüğünü tanımlamıştır.

Klonidin %0.125-0.25'lik dozlarının GİB'nı düşürücü etkileri eşittir. Diğer gözde hafif bir düşüş olmaktadır. Sistemik hipotansif etkisinin belirgin olması nedeniyle glokom tedavisinde kullanımı sınırlıdır (36). Sistemik klonidin kullanan hastalarda en yaygın yakınlardan birisi hafif sedasyon olup bu etki brimonidin ile de görülür.

Maymun ve kedilerde yapılan çalışmalarda ön ve arka segment kan akımını azalttığı gösterilmiştir.

%1'lik aproklonidin %0.125'lik klonidinden daha fazla oranda basınç düşüşü olmaktadır. Apraklonidin alan grupta kan basıncı ve nabız değişikliği görülmemiş, buna karşın klonidin grubunda nabız değişikliği olmaksızın kan basıncında azalma izlenmiştir. Apraklonidinle görülen kapak retraksiyonu, konjonktival beyazlatma ve midriyazis klonidinle görülmez.

Alfa-2 agonistler genel olarak depresyon, serebral veya koroner yetersizlik, raynaud fenomeni, ortostatik hipotansiyon veya tromboanjitis obliterans, kontrolsüz sistemik hastalık ilaç allerjisi olanlarda, monoaminooksidaz inhibitörü kullananlarda kontraendikedirler (29).

Alfa-2 agonistler glokom tedavisinde özellikle kardiyopulmoner hastalığı olanlarda β -blokerlere alternatif ilaç olarak kullanılabilir. Ayrıca diğer glokom ilaçlarıyla aditif olarak kombine kullanılabilir.

Prostaglandinler

Prostaglandinler 20 karbon zincirli doymamış bir yağ asiti olan araşidonik asitten oluşur. Araşidonik asit (AA) birçok memeli hücre membranında bulunan fosfolipitlere bağlı bulunur. Araşidonik asit ayrıca insanların normal diyetinde bulunan linoleik asitinde sentezlenir. Fosfolipaz-A2'nin etkisiyle AA salınır. Araşidonik asitlerden siklooksijenaz enzimiyle prostaglandinler, lipooksijenaz enzimiyle de lökotrienler oluşur.

Prostaglandinleri (PG) ilk defa Ambache tanımlamıştır. Tavşan irislerinden elde ettiği bir maddeyi kedi gözlerine damlattığında miyozise neden olduğunu gör-

müş ve bu maddeye 'irin' adını vermiştir. Bu maddenin daha sonra değişik PG'leri içerdiği gösterilmiştir (37).

Prostaglandinler otokoid olarak adlandırılan bir doku hormonudur, yani sentezlendikleri dokuda değişik farmakolojik ve fizyolojik birçok etkiler oluşturur. Prostaglandinler 15 hidroksi-dehidrojenaz enzimi ile metabolize olurlar. Bu enzim böbrekte ve akciğerde bol miktarda bulunmasına rağmen göz dokularında çok azdır. Bu nedenle gözden prostaglandinler esas olarak kan dolaşımıyla uzaklaştırılır.

Prostaglandinlerin varlığı iris, silier cisim, kornea, lens, trabeküler ağ ve retina gösterilmiştir (38). Gözde birçok fizyolojik ve patolojik etkisi tanımlanmıştır. İristeki düz kasların kasılması, retinal ve uveaskleral akımın düzenlenmesi, tavşan kornea endotel hücre kültürlerinde mitozun düzenlenmesi gibi fizyolojik görevleri vardır (39-41). Oküler inflamasyon, kan-göz bariyerinin yıkılması gibi birçok patolojik olayda da rolü kanıtlanmıştır (42).

Hayvanlarda yapılan moleküler biyolojik çalışmalarda çok sayıda prostaglandin reseptörleri tanımlanmıştır. Bu reseptörler DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP ve TP'dir. Türler arası reseptör farklarından dolayı değişik hayvanlarda prostaglandinlerin etkileri birbirine benzemektedir.

PGF₂ α isopropil esterlerinin, maymunlarda kolajenaz enzimini aktive ederek ekstrasellüler matrikste azalmaya yol açtığı ve siliyer kas lifleri arası aralığı açarak uveaskleral akımı arttığı savunulmuştur.(43) Siliyer kas hücre kültürlerinde PG'lerin bir çok metallo-proteinazı aktive ederek ekstrasellüler matriks degradasyonuna yol açan c-fos proteinini ortaya çıkarmasının gösterilmesi bu sonunu destekleyici olarak kabul edilmiştir.

Prostaglandin Analojları

1-PGF₂ α tromethamin tuzu : Bunun 200mg dozunda lokal uygulanması ile normotansif insanlarda GİB'da azalma olur. Maksimum etkiye 7. saatte ulaşılır ve GİB'nı 3-4 mm Hg azaltır. Bu etki yaklaşık olarak 24 saat sürer. Konjonktival hiperemi, irritasyon, yabancı cisim hissi, baş ağrısı oluşturabilir. İntraokuler inflamasyon oluşturmaz.

2-PGF₂ α Isopropil ester (PGF₂ α IE): PGF₂ α 'nın terminalindeki karboksilik asidin isopropil esteriyile esterifikasyonu sonucu oluşur. Bu onun lipofilik özelliğini ve korneal geçişini artırır.

Glokom oluşturulan maymunlarda ve normal insanlarda yapılan çalışmalarda PGF₂- α 'dan 10-100 kat daha etkili bulunmuştur.(44) PGF₂ α IE yalnız timolol ile kontrol edilmeyen glokomlu hastalara ek olarak verildiğinde 6-9 mmHg'lık azalma sağlamıştır. Timolol ön

komara sıvısının oluşumunu azaltarak, PGF2 α IE'de uveaskleral akımı arttırarak etkili olduğundan additif bir etki oluşur. İlaç konjonktival hiperemi ve hafif iritasyon oluşturabilir.

3-PGE2 Analogları: Bunların lokal kullanımından 2 saat sonra GİB'de 4mmHg'lık bir artış oluşurken, daha sonra GİB düşer ve bu etki yaklaşık 24 saat sürer.

4-PGD2 analogları: Lokal kullanıldıktan yarım saat sonra GİB'nda önce bir artış oluşturur ve daha sonra minimal bir düşüş sağlar. Konjonktival hiperemi yanma, kaşıntı ve yabancı cisim hissi oluşturur.

Yan etkilerinin belirgin olması nedeniyle PGF2 α trometamin tuzu, PGD2 ve PGE2 glokom tedavisinde kullanılmamaktadır.

5-UF-O21 (isopropil unoproston): PGF2- α 'nın 22 karbon zincirinden oluşan bir metabolitidir. Tavşanlarda UF-O21'in hem dışa akım hemde uveaskleral akımı arttırdığı görülmüştür.

Tavşanlarda kan-aköz bariyerinin geçirgenliğini 6 kat arttırdığı gösterilmesine rağmen insanlarda bu etki görülmemiştir. İnsanlarda timolol ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda 12 hafta sonunda UF-O21 grubunda GİB'da 5.2mmHg timolol grubunda 5.4 mmHg düşme tespit edilmiştir.

6-PhxA34 ve PhxA41 (Latanoprost): PGF2 α analoglarının 17 phenyl türevi olan PhxA34 ve onun 15R epimeri olan latanoprost glokom tedavisinde kullanılan diğer PG'lerdir. Latanoprostun ön komara sıvısının oluşumu üzerine önemli bir etkisi görülmemiş, uveaskleral akımı arttırdığı izlenmiştir. Ayrıca hafif olarak dışa akım hızını da arttırdığı saptanmıştır (45). Latanoprost EP1, EP2, EP3 reseptörlerini de etkilemesine rağmen FP reseptörleri için daha selektif. GİB'nı ortalama %25-30 oranında azaltır (46).

Latanoprost korneaya kolaylıkla giren ve orada hızla ve tamamen latanoprostun hidrofilik asidine hidrolize olan yüksek düzeyde lipofilik bir ilaçtır. Uygulanan ilacın %1'i göze penetre olur; geri kalan sistemik yolla konjonktiva, burun mukozası, gastrointestinal mukozadan emilir ve kanda hızla hidrolize olur.

Timolol ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda etkinlikleri birbirine yakın hatta latanoprost daha etkili bulunmuştur (47). %0.005 (50mikrogram/ml) konsantrasyondaki latanoprost günde bir kez damlatılarak, günde iki kez damlatılan %0.5 timolole eşit etki oluşturmuştur. Timolol ile kontrol edilemeyen hastalarda latanoprost eklenmesi GİB'de ortalama %15-35'lik düşüşe neden olur.

Maymunlarda yapılan çalışmalarda pilokarpın kullanımının latanoprostun etkisini azalttığı bildirilmesine rağmen insanlarda bu iki ilacın kombine kullanılabilir-

ceğine dair çalışmalar vardır. Pilokarpın kullanan oküler hipertansiyonlu hastalara latanoprost ilavesiyle GİB'nda 12.4mmHg'lık ek bir azalma olmuştur (57).

Latanoprost adrenerjik agonistlerle de kombine kullanılabilir. Dipivefrin kullanan hastalara latanoprost ilavesi ile %33 oranında GİB'da düşme gözlenmiştir (58).

Latanoprost karbonik anhidraz enzim inhibitörleri ile kombine kullanılabilir. Oral asetozolamid alan hastalara latanoprost ilavesi ile GİB'da ek olarak 2.7mmHg azalma tespit edilmiştir (59).

Latanoprost PG'ler içinden oküler hipotansif etkisi en fazla, yan etkisi en az olanıdır. Primer açık açılı glokom, psödoekfoliatif glokom, pigmenter glokom, oküler hipertansiyon, normotansif glokomda etkin bir şekilde GİB'nı düşürmektedir. Kronik açı kapanması glokomu, açı resesyonu ile birlikte glokomlu ve üveitik glokomlu hastalarda kullanılabilirliğine ait bilgiler vardır (60). PhxA34 veya latanoprost 1 ay boyunca normotansif ve glokomlu hastalara günde iki defa verilerek %20-40 oranında GİB'de azalma oluşturmuştur (48,49). Normotansif glokomda optik sinir başı perfüzyon basıncını timololden daha fazla arttırması nedeniyle tercih edilmektedir (50).

Prostaglandinler genelde gece saat 8'de damlatılır. Çünkü glokom tedavisinde geceki tansiyon düşüklüğü önemlidir.

Latanoprostun %0.001 dozu ile %0.005 dozu arasında GİB'na etkisi açısından anlamlı fark olmasına karşın yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (51).

Yanma, batma, bulanık görme, kaşıntı, yabancı cisim hissi, gözde ağrı, konjonktival hiperemi oluşabilir. Latanoprost çok düşük dozda kullanıldığı için sistemik yan etki minimaldir.

Latanoprostun başlangıçta GİB'nı yükseltici etkisi yoktur ve bu etkisine karşı taşiflaksi gelişmemiştir (52). Latanoprost kullanan olgularda %10 oranında iris pigmentasyonunda artış görülmüştür. Bu etki latanoprostun en önemli yan etkisidir. İriste pigmentasyon, melanosit proliferasyonundan çok iris melanin sentezinin artışına bağlı olarak oluşur. İriste nevüs oluşumu ve çillenmeye neden olmaz.

PGF2 α IE gibi hem PhxA34, hem de latanoprostun kan-aköz bariyeri üzerine belirgin bir etkisi yoktur (53).

Latanoprost kullananlarda görülen diğer bir yan etki kistoid maküla ödemidir. Özellikle afak ve psödofaklarda sık görülür (54). İlacın kesilmesinden sonra klinikte düzelmeye gözlendiği bildirilmiştir. Bu hastalara steroid ve nonsteroid verilmesi iyileşmeyi hızlandırmaktadır (55).

Latanoprost kullanımında hipotoni, koroid effüzyonu ve yüzde döküntü daha az sıklıkta görülen diğer yan etkilerdir (56).

Beta blokerlere göre PG analoglarının bir takım avantajları vardır:

- 1- Gün boyu ve gece daha büyük etkinlik
- 2- Daha etkin
- 3- Ön kamara sıvısı yapımını azaltmaktan ziyade dışa akımı artırır
- 4- Ön kamara sıvısı yapımını azaltan ilaçlarla additif etkilidir.

Son yıllarda glokom tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanan latanoprost daha az sistemik toksisitesi nedeniyle güvenilir bir ilaç olarak görünmektedir. Lokal yan etkilerinin iyi tolere edilebilmesi ve günde tek damla olarak kullanılması tercih nedeni olabilir. Kronik kullanıma bağlı etkinlik azalması latanoprost tedavisinde görülmez.

KAYNAKLAR

1. Gharagozloo NZ, Brubaker RF. Aqueous flow is reduced by α_2 -adrenergic agonist, apraclonidine hydrochloride. *Ophthalmology* 1988; 95:1217-20.
2. Toris CB, Lafoya ME, Camras CB. Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology* 1995; 102:456-61.
3. Gharagozloo NZ, Will N, Brubaker RF. Effect of apraclonidine in chronic timolol users. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:49-154.
4. Van Buskirk EM, Bacon DR, Fahrenbach WH. Ciliary vasoconstriction after topical adrenergic drugs. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:511-6.
5. Kim, T.W., Kim, D.M.: Effects of 0.5 % apraclonidine on optic nerve head and peripapillary retinal blood flow. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:1070-2.
6. Bill A, Heilmann K. Ocular effects of clonidine in cats and monkeys. *Exp Eye Res* 1978; 21:481-9.
7. Jampel HD, Robin AL, Pollack IP. Apraclonidine; A one-week dose-response study. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:1069-73.
8. Robin AL. Short-term effects of unilateral 1% apraclonidine therapy. *Arch Ophthalmol* 1998; 106:912-6.
9. Nagasubramanian S, et al. Comparison of apraclonidine and timolol in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993; 100:1318-21.
10. Abrams DA, Robin AL, Crandell AS, et al. A limited comparison of apraclonidine's dose response in subjects with normal and increased intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:230-7.
11. Morrison J, Robin A. Adjunctive glaucoma therapy : a comparison of apraclonidine to dipivefrine when added to timolol maleate. *Ophthalmology* 1989; 96:3-7.
12. Pollack IP, Patz A. Argon laser iridotomy: an experimental and clinical study. *Ophthalmic. Surg* 1976; 7:22-8.
13. Robin AL, Pollack IP. A comparison of Nd:YAG and Argon laser iridotomies. *Ophthalmology* 1984; 91:1011-6.
14. Pollack IP, Brown RH, Crandall AS, et al. Prevention of the rise in intraocular pressure following Nd:YAG laser Capsulotomy using topical 1% apraclonidine. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:754-7.
15. Weinreb RN, Ruderman J, Juster R, et al. Immediate intraocular pressure response to argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:279-86.
16. Blackwell C, Hirst LW, Kinna SJ. Nd:YAG capsulotomy and potential blindness. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:521-7.
17. Robin AL. Questions concerning the role of apraclonidine in the management of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:712-3.
18. Maden A, Güneç Ü, Kaya İ. Laser uygulamalarında erken dönem GİB'i yükselmelerinde apraclonidin'in etkisi. *T Klin Oftalmoloji* 1994; 3:34-6.
19. Migliori ME, Meckman H, Channell MM. Intraocular pressure changes after Nd:YAG laser capsulotomy in eyes pretreated with timolol. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:473-5.
20. Silverstone DE, et al. Prophylactic use of apraclonidine for intraocular pressure increase after Nd:YAG capsulotomies. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:401-7.
21. Kitazawa Y, Taniguchi T, Sugiyama K. Use of apraclonidine to reduce acute intraocular pressure rise following Q-switched Nd:YAG laser iridotomy. *Ophthalmic Surg* 1989; 20:49-57.
22. Robin AL, Pollack IP. Effects of topical apraclonidine on intraocular pressure rise following argon laser iridotomy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:1208-13.
23. Araie M, Ishi K. Effects of apraclonidine on intraocular pressure and blood-aqueous barrier permeability after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1993; 116:67-73.
24. Tamçelik NY, Üstündağ C. Siklopleji ve midriazis sonrası gözlenen göz içi basıncı artışı üzerine apraclonidin'in etkisi. *T Oft Gaz* 1994; 24:455-8.
25. Burke J, Schwartz M. Preclinical evaluation of brimonidine. *Surv Ophthalmol* 1996; 41:9-18.
26. Toris CB, Gleason ML, Camras CB. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:1514-7.
27. LeBlanc RP, for the Brimonidine study group. Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 1998; 105:1960-7.
28. Barnebey HS, Robin AL, et al. The efficacy of brimonidine in decreasing elevations in intraocular pressure after laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1993; 100:1083-8.
29. Derick RJ, Robin AL, Walters TR, et al. Brimonidine tartrate. A one-month dose response study. *Ophthalmology* 1997; 104:131-6.
30. Stewart WC, Ritch R, et al. The efficacy of apraclonidine as an adjunct to timolol therapy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:287-92.
31. Nordlund, J.R.M.D., PhD; Pasquale, L.R.M.D., et al: The cardiovascular, pulmonary and ocular hypotensive effects of 0.2 % brimonidine. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:77-83.
32. Angelov O, Wiese A, İsmail M, et al. Reproductive and developmental safety study with brimonidine tartarate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(3):1101.
33. Boger WP, et al. Clinical trial comparing timolol ophthalmic solution to pilocarpine in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1978; 86:8-13.
34. Strohmaier K, Synder E, Adamsons I. Long term safety and efficacy of dorzolamide and timolol. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:2-6.
35. Wilensky JT. The role of brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 1996; 41 (1): 3-7.
36. Hodapp E, Kolker AE, Kass MA. The effects of topical clonidine on intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:1208-11.
37. Ambache N. Properties of irin, a physiological constituents of the rabbit's iris. *J of Physiology* 135: 114-32.

38. Birkle DL, Bazan NG. Lipooxygenase and cyclooxygenase reaction products and incorporation in to glycerolipids of radiolabeled arachidonic acid in the bovin retina. *Prostaglandins* 1983; 27:203-16.
39. Yoshitomi T, Ito Y. Effects of indomethacin and prostaglandins on the dog iris sphincter and dilatator muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:127-32.
40. Gabelt and Kaufman PL. PGF_{2a} increases uveoskleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 1989; 49:389-402.
41. Jumblatt MM, Matkin ED, Neufeld AH. Pharmacological regulation of morphology and mitosis in cultured rabbit corneal endothelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 586-93.
42. Protzman CE, Woodward DR. Prostanoid induced blood-aqueous barrier breakdown in rabbits involves the EP₂ receptor subtype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30:1588-93.
43. Lütjen-Drecoll E, Tamm E. Morphological study of the anterior segment of cynomolgus monkey eyes following treatment prostaglandin F_{2a}. *Exp. Eye Res* 1988; 47:761-8.
44. Wang RF, et al. Effects of prostaglandins F_{2a}, A₂ and their esters in glaucomatous monkey eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1990; 31:2466-71.
45. Watson P, Stjernschantz J. the Latanoprost Study Group: A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1996; 103:126-37.
46. Arıcı MK, Güler C, ve ark. Latanoprost'un oküler hipertansif ve normotansif hastalarda göz içi basıncına etkisi. *T Oft Gaz* 1998; 28:97-100.
47. Camras CB, the United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 1996; 103:138-47.
48. Rulo AH, Greve EL, et al. Reduction of intraocular pressure with treatment of latanoprost once daily in patient with normal-pressure glaucoma. *Ophthalmology* 1996; 103:1276-82.
49. Villumsen J, Alm A. PhxA₃₄-a prostaglandin F_{2a} analogue. Effect on intraocular pressure in patients with ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1992; 108:1102-8.
50. Drance SM, Crichton A, et al. Comparison of the effect of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% on the calculated ocular perfusion pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:585-92.
51. Lusky M, Ticho U, Glovinsky J, et al. A comparative study of two dose regimens of latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1997; 104:1720-4.
52. Watson P, Stjernschantz J. A six month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1996; 103:126-37.
53. Linden C, Nuija E, Alm A. Effect on IOP restoration and blood aqueous barrier after long term treatment with latanoprost in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:370-2.
54. Ayyala RS, Cruz DA, Misch DM, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:602-4.
55. Callanan D, Fellman RL, Savage JA. Latanoprost-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1998; 126:134-5.
56. Rowe JA, Hattenhauer MG, Herman DC. Adverse side effects associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:683-5.
57. Frisröm B, Nilsson SEG. Interaction of latanoprost, a new prostaglandin analogue with pilocarpine. A study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 662-5.
58. Alm A, Widengard I, Maepea O. Combination of latanoprost with dipivefrin in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *International Congress of Ophthalmology (ICO) 1994; June, Toronto, Canada.*
59. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF. Additive ocular hypotensive effect of latanoprost and acetazolamide in glaucoma patients. *European Society of Ophthalmology (SOE) 1995; June, Milan, Italy.*
60. ARVO Florida, USA, May 9-14, 1999.