

Bölüm 3

GLOKOMUN TIBBİ TEDAVİSİNDE YENİLİKLER

Hatice TEKCAN¹

GİRİŞ

Glokom, retina ganglion hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, görme azlığı ve körlüğe neden olabilen, çok faktörlü ve ilerleyici bir optik nöropatidir (1). Glokom nedeniyle geri dönüşü olmayan görme kaybının insidansı, nüfus yaşlandıkça artmaya devam etmektedir. 40-80 yaş arası popülasyonda, 2013 yılında 64.3 milyon kişiyi, 2020 yılında 76 milyon kişiyi etkilemiştir ve bu sayının 2040 yılında 111.8 milyona ulaşabileceği öngörülmektedir (2). Dünyada ikinci sıklıkta körlük nedeni olmasından dolayı glokomun tedavisi de özellik arz etmektedir.

Göz içi basıncı (GİB), glokomatöz görme kaybını önlemek için tanımlanan, en önemli ve tek değiştirilebilir risk faktörüdür; dolayısıyla tedavide temel amaç göz içi basıncını düşürmektir (3,4). Tedaviye başlamadan önce hedeflenen GİB belirlenir. Hedef GİB, optik sinir başında meydana gelen ilerleyici glokomatöz hasarı durdurmak için gereken GİB değerinin üst sınırıdır ve her hastaya göre farklılık gösterir. Hedef basıncı belirlerken hastanın yaşam beklentisi, GİB, merkezi korneal kalınlığı ve ayrıca yapısal ve fonksiyonel testlerin sonuçları, diğer gözün durumu ve diğer klinik özellikleri de göz önünde bulundurulur.

Glokom tedavisinde tıbbi tedavi ilk seçenektir. Başlangıç tedavisi prostaglandin (PG) analogları, beta blokerler, alfa-adrenerjik agonist, karbonik anhidraz inhibitörleri ve parasempatomimetiklerin dahil olduğu topikal ajanlardır (5). Monoterapide ilk seçenek ilaçlar uveoskleral dışı akımı artırarak GİB'ini düşüren PG analogları veya hümeör aköz yapımını azaltarak etki eden beta blokerlerdir. Sistemik yan etkilerinin az olması, GİB düşürmedeki etkinlikleri ve günde bir kez uygulanmaları nedeniyle PG analogları tıbbi tedavide ilk tercih edilen ilaç grubudur (6). Monoterapi ile hedef basıncı elde edilemezse mekanizması farklı olan bir ilaca geçilir veya kullanılmakta olan ilaca başka bir ilaç ilave edilir.

¹ Uzm. Dr., Haydarpaşa Numune EAH, Göz Hastalıkları Kliniği, drhatice.doner@gmail.com

İkinci seçenек ilaçlar hem hümör aköz yapımını azaltarak, hem de uveoskleral dışa akımı artırarak etki eden alfa-agonistler ve aköz yapımını azaltan topikal karbonik anhidraz inhibitörleridir. Miyotikler kapalı açılı glokomda tercih edilirler, trabeküler dışa akımı artırarak GİB düşürücü etki gösterirler.

Mevcut tıbbi tedavilere rağmen hedef göz içi basıncına ulaşamaması veya göz içi basıncı düşürülmesine rağmen glokomatöz sinir hasarının ilerleyişinin devam etmesi ve tıbbi tedaviye yanıt vermeyen olgularda yapılan glokom cerrahisinin olası komplikasyonları, farklı mekanizma ya da uygulama şekilleriyle göz içi basıncını düşürmeye yönelik yeni tedavi modalitelerinin arayışına neden olmuştur.

YENİ GELİŞTİRİLEN İLAÇLAR

Rho-Kinaz İnhibitörleri

1993 yılında Rho kinaz enziminin hücre iskeletinde kasılmayı sağlayan aktin liflerinde fokal adezyon ve sıkı bağlantılarda rol aldığı ve trabeküler çıkışı düzenlemede rolü olduğu keşfedilmiştir (7). İki Rho kinaz izoformu (ROCK 1 ve ROCK 2), Rho ailesinin efektörleridir. Rho kinaz inhibitörleri, Schlemm kanalı endotel hücrelerinin gözeneklerini arttırarak aköz dışa akımı arttırır ve akım direncini azaltır. Başka bir hipotez ise, Rho kinaz inhibitörlerinin trabeküler ağ örgüsünde düz kas liflerinin gevşemesine neden olduğu ve böylece trabeküler dışa akımı arttırdığıdır (8). Deneysel çalışmalarda, juktakanalikuler ağda fokal adezyonlarda azalmaya neden olan Schlemm kanalı hücre iskeletindeki değişiklikler gösterilmiştir (9).

Ripasudil hidroklorür hidrat (%0.4), ROCK 1 ve ROCK 2 reseptörlerine etkili Rho kinaz inhibitörlerinin ticari olarak temin edilebilen iki formülasyonundan biridir. Primer açık açılı glokom (PAAG) ve oküler hipertansiyonu (OHT) olan hastalarda göz içi basıncını 2.6-3.7 mmHg düşürdüğü gözlenmiştir (10). En sık bildirilen yan etkiler arasında konjonktival hiperemi (% 76), blefarit (% 21), ve allerjik konjonktivit (% 20) yer almaktadır. Ripasudil'in Latanoprost ve Timolol Maleat ile birlikte kullanımı, göz içi basıncını düşürmede additif etki sağlamıştır (11).

Rho kinaz inhibitörlerinin diğer temin edilebilen formülasyonu Netarsudil'dir (AR-13324). Hem rho kinaz inhibisyonu ile aköz dışarı akım direncini azaltır hem de nor-epinefrin taşıyıcı inhibisyonu etkisiyle aköz üretimini ve episkleral venöz basıncı azaltarak, göz içi basıncında düşme sağlar. (12,13). Çift maskeli, randomize kontrollü bir çalışmada, tümü günde bir kez uygula-

nan %0.01 Netarsudil, %0.02 Netarsudil ve %0.005 Latanoprost'un, GİB 24-36 mmHg olan OHT ve PAAG'lu hastalarda göz içi basıncını düşürmedeki etkinliği incelenmiştir. Latanoprost ile karşılaştırıldığında, Netarsudil'in her iki konsantrasyonunda da GİB düşürme etkisi daha düşük bulunmuştur (14). Ancak, göz içi basıncı 26 mmHg ve altında olanlarda analiz yapıldığında, %0.02'lik Netarsudil'in Latanoprost ile benzer etki sağladığı ve bu nedenle Netarsudil'in başlangıç GİB düşük olan hastalarda daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, en sık bildirilen yan etki, Latanoprost ile karşılaştırıldığında Netarsudil ile daha yaygın olan konjonktival hiperemi olmuştur. Randomize kontrollü diğer iki çalışmada, %0.02 Netarsudil ile %0.5 Timolol Maleat'ın başlangıç GİB 27 mmHg altında olan hastalardaki etkinliği karşılaştırılmış ve iki çalışmada da, başlangıç GİB 25 mmHg altında olanlarda, Netarsudil'in Timolol ile benzer GİB düşürücü etkisi olduğu rapor edilmiştir (15). Günde iki kez Netarsudil ile %50-53 ve günde iki kez Timolol ile %8-10 sıklıkta tespit edilen konjonktival hiperemi yine en yaygın advers etki olarak not edilmiştir. Netarsudil kullanan hastaların %13-17'sinde perilimbal konjonktival mikrohemoraji, %9-15'inde kornea vertisillata görülürken, Timolol grubundaki hastaların sadece %1'inde bu yan etkiler bildirilmiş, iki grupta da tüm yan etkiler ilaçların kesilmesinden sonra gerilemiştir.

Günde tek doz uygulanacak şekilde formüllemiş, %0.005 Latanoprost ve %0.02 Netarsudil'in fiks kombinasyonun, %0.02 Netarsudil veya %0.005 Latanoprost monoterapisi ile kıyaslandığında, monoterapiye göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (16). Netarsudil ve Latanoprost kombinasyonunun, %0.03 Bimatoprost ve %0.5 Timolol sabit kombinasyonu ile karşılaştırıldığı faz 3 bir klinik çalışma ise halen devam etmektedir (17).

Son olarak Fasudil, son dönem glokomlu birkaç gözde umut verici sonuçlarla çalışılan daha yeni bir Rho kinaz inhibitörlerinden sadece bir tanesidir (18). %0.5 ve %1.2 lik konsantrasyonları ile yapılan çalışmada, her iki konsantrasyonda da anlamlı GİB düşüşü sağlanmıştır. Sadece bir gözde konjonktival hiperemi saptanmıştır. Fasudil'in son dönem PAAG hastalarında topikal uygulamasının GİB'da azalmaya neden olduğu ve iyi tolere edildiği belirtilmiştir.

Yardımcı bir tedavi olarak Rho kinaz inhibitörlerinin değeri önemlidir, çünkü etki mekanizması şu anda kullanılan ilaçlardan farklıdır. Göz içi basıncını düşürme etkisi yanısıra, hayvan deneylerinde optik sinir başında kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (19). Diğer potansiyel araştırma alanı ise Rho kinaz inhibitörlerinin, fibroblastların TGF- β aracılı aktivasyonunu inhibe ederek filt-

rasyon cerrahisinde skar oluşumunu önleyen bir ajan olarak kullanılabilirliğini içerir (20). Ancak, yüksek konjonktival hiperemi ve subkonjonktival hemoraji insidansına sahip yan etki profili, bu ilaçların uzun süreli kullanımı için caydırıcı olabilir. Bununla birlikte, 18 yaşın altındaki bireylerde, hamile ve emziren kadınlarda güvenilirliği ve etkinliği bilinmemektedir. İlaçların sistemik uygulanmasıyla yapılan hayvan çalışmaları, fetüs üzerinde zararlı etkiler göstermemiştir.

Latanoprosten Bunod

Latanoprosten Bunod'un iki aktif metaboliti Latanoprost asit ve Nitrik oksit'tir (21). Latanoprost asit, Prostaglandin F₂ α reseptörüne bağlanır ve siliyer kasın hücre dışı matriksinin matriks metalloproteinaz aracılığı ile yeniden modellenmesiyle uveoskleral çıkışı artırır. Nitrik oksit sentetazları gözde, Schlemm kanalı, trabeküler ağ ve siliyer cisimde bulunur. Nitrik oksit vazodilatasyon ve düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olur, böylece trabeküler dışa akımı artırır.

Timolol ve Latanoprost ile kıyaslandığında daha fazla GİB düşürücü etki gösterdiği bulunmuştur (22,23). En sık bildirilen advers olaylar konjonktival hiperemi (%17), kirpik uzaması (%16), iritasyon (%11), göz ağrısı (%10) ve artmış iris pigmentasyonudur (%10) (24).

Latanoprosten Bunod şu anda yatmadan önce günde bir damla olarak önerilmektedir. İlacın gebelik ve emzirme dönemindeki güvenlik profili henüz belirlenmemiştir. Sistemik uygulama ile hayvan çalışmaları embriyogenez sırasında yan etkiler göstermiştir (25). Glokomun tıbbi tedavisinde kullanılan mevcut ilaçların göz içi basıncını düşürmedeki etki mekanizmaları Şekil 1'de özetlenmiştir.

Humör aköz yapımını azaltanlar	Trabeküler dışa akımı arttıranlar	Uveoskleral dışa akımı arttıranlar
<ul style="list-style-type: none">•Beta blokerler•α2 adrenerjik agonistler•Karbonik anhidraz inhibitörleri•Aproklonidin•Rho Kinaz inhibitörleri	<ul style="list-style-type: none">•α2 adrenerjik agonistler•Parasempatomimetikler•Rho Kinaz inhibitörleri•Latanoprosten Bunod	<ul style="list-style-type: none">•Prostaglandin analogları•α2 adrenerjik agonistler•Rho Kinaz inhibitörleri•Latanoprosten Bunod

Şekil 1. Glokomun tıbbi tedavisinde kullanılan mevcut ilaçların göz içi basıncını düşürmedeki etki mekanizmaları.

YENİ İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi glokomda da ilaç uyumsuzluğu önemli bir sorundur. Önerilen tedavinin doğru dozda ve zamanda uygulanmaması, hedef GİB'ına ulaşamamasına ve glokomatöz hasarın ilerlemesine neden olmaktadır. Düzenli ilaç salınımı yapan implantlar sayesinde, uygulanan ilacın dozunun doğru ayarlanabilmesi ve etkisinin daha uzun süreli olması amaçlanmaktadır.

Bu implantlardan ilki, 1975 yılında tanıtılan kalıcı pilokarpin implantıydı, ancak zayıf ilaç toleransı nedeniyle ürün kısa süre sonra piyasadan kaldırıldı.

Intrakamaral Bimatoprost İmplantı

Biyoozünür özellikli ve sürekli salınabilen yapıdadır. İmplant, 28 gauge, tek kullanımlık, önceden doldurulmuş aplikatör kullanılarak ön kamara açısına uygulanır ve 4-6 ay süreyle ilaç salınımı yaptığı bildirilmiştir. Hidroliz yoluyla biyolojik olarak karbondioksit ve suya parçalanabilen polimerlerden yapılmıştır. GİB düşürücü etki açısından, Bimatoprost'un topikal kullanımıyla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. PAAG ve OHT'lu deneklerde 16 hafta aralıklarla 3 kez uygulamadan sonra, 10 µg grubunda %82.1 ve 15 µg grubunda %87.8'inde 1 yıl boyunca ek GİB düşürücü ilaçlara ihtiyaç duyulmamıştır (26).

GİB düşürücü ilaç salınım sistemleri arasında tek FDA onayı olan implanttır. Bimatoprost implant grubunda konjonktiva hiperemisi, kirpik uzaması, göz kaşığında pigmentasyon, periorbital yağ dokusu atrofisi gibi yan etkilerin topikal uygulanan gruba göre daha nadir olduğu bildirilmiştir. Ancak, korneal endotel hücre konsantrasyonunda, 20 ayda %20'den fazla düşüş, 10 ve 15 µg grubunun sırasıyla %10.2 ve %20.8'inde kaydedilmiştir. Öte yandan implantın, kistoid makula ödemi ve iridosiklit gibi yan etkilerinin ortaya çıkabileceği ve intrakamaral bir girişim olması nedeniyle enfeksiyon riski de göz önünde tutulmalıdır.

Bimatoprost Korneal Halka Uygulaması

Diğer bir sürekli salınım uygulaması, 13 mg Bimatoprost içeren, silikon ve polipropilen bir halka olan, 24 ila 29 mm arasında değişen çaplarda üretilmiş, üst ve alt fornikse yerleştirilmek üzere tasarlanmış korneal halkadır. Konsantrasyon farkı ile oluşan pasif difüzyon yolu ile gözyaşına ilaç salınımı yapmaktadır. 6 ay boyunca GİB kontrolünün, %0.03 Bimatoprost topikal damlalarla karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur. En sık bildirilen yan etkiler, hastaların %16'sında punktat keratit, %14.8'inde müsinöz sekresyondur (27). Faz 3 çalışmalar halen devam etmektedir.

Intrakamaral Travoprost İmplantları

Şu anda faz 2 çalışmaları tamamlanmış, faz 3 çalışmaları devam etmekte olan, Travoprost salan iki çeşit intrakamaral implant üzerinde çalışılmaktadır. Biri trabeküler ağa yerleştirilen, 6-12 ay arası etki süresi beklenen, titanyum bir implanttır (28). Cerrahi müdahale ile implante edilir ve tedavi sonunda yine cerrahi olarak çıkartılması gerekir. Faz 2 çalışmalarda, %0.5 timolol ile etkinliğinin karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir. Ayrıca klinik olarak anlamlı korneal endotel kaybı ve konjonktival hiperemi gözlenmemiştir (29).

Diğeri, intrakamaral olarak uygulanan, 6-12 ay etki süresi beklenen, biyoçözünür partikül yapıdaki Travoprost`tur (ENV515). İridokorneal açığa implante edilir ve çıkartılmasına gerek yoktur. Henüz Faz 2 klinik çalışma sonuçları yayınlanmamıştır. Preklinik çalışmalarda 8 ayda güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (30).

Travoprost İçeren Punktum Tıkaç Uygulaması

Bilindiği üzere, punktal tıkaçlar genellikle kuru göz tedavisinde kullanılır. Gözyaşının nazolakrimal kanaldan akmasını önleyerek gözyaşı hacminin korunmasına yardımcı olur. Son zamanlarda, punktal tıkaçların belirli bir ilaçla yüklendiğinde gözyaşı sıvısı ile karışarak dokularda etkinliğinin artabileceği ve topikal uygulanan ilaçlardan daha fazla bir biyoyararlanım elde edilebileceği tahmin edilmektedir.

Travoprost punçtum tıkaçı (OTX TP), faz 2 klinik deneylerden geçen, alt veya üst punktuma yerleştirilen, polietilen glikol, emilebilir hidrojel çubuktur. Hidrojel çubuk içinde, Travoprost partikülleri, 90 gün boyunca sürekli bir Travoprost iletimi sağlamak için zamanla hidrolize olan poliaktik asit mikropartikülleri içinde kapsüllenir (31). OTX TP, günde iki kez %0.5 Timolol uygulamasıyla karşılaştırıldığında, her iki grup da OTX TP grubu için 4.5-5.7 mmHg ve Timolol grubu için 6.4-7.6 mmHg olmak üzere anlamlı GİB düşüşü göstermiştir. Timolol grubu, plasebo punktal tıkaçın varlığına bağlı olarak ilacın oküler yüzeye daha uzun temas süresine atfedilen, beklenenden daha fazla GİB düşüşü göstermiştir. Tıkaçların tutulma oranları sırasıyla 60, 75 ve 90. günlerde %91, %88 ve %48 olarak izlenmiştir. Bildirilen başlıca yan etkiler yabancı cisim hissi (%38.5), kaşıntı (%15.4) ve epiforadır (%3.8). İmplantın tolere edilebilirliği zamanla artmıştır.

Latanoprost İçeren Punktum Tıkaç Uygulaması

'Evolute' olarak bilinen PAAG'da alerjinin giderilmesi ve nonsteroid anti-inflamatuar ilaç iletimi için geliştirilen bir punktal tıkaç sistemidir. Latanoprost yüklendiğinde, yakın zamanda tamamlanan iki Faz 2 denemesi, topikal Latanoprost ile 5 mmHg'lık GİB düşüşüne kıyasla 12 haftada % 90'ın üzerinde punktumda kalma oranları ve 7 mmHg'lık basınç düşüşü göstermiştir (32).

Diğer İlaç Salınım Sistemleri

Biyolojik olarak emilebilir Travoprost içeren bir intrakamaral implant ve açığa implant edilen Latanoprost implantı için Faz 1 klinik deneyleri başlamıştır (28). Bu implantların her biri topikal tedavilerin getirdiği zorluklar olmadan GİB'ını düşürmede PAAG ve OHT hastalarında önemli katkılar sağlayabilir. Bununla birlikte, daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç duyulacaktır.

İmplantlara ek olarak, glokom tedavisinde ilaç salınım sistemlerinde yeni gelişmekte olan birçok teknoloji üzerinde çalışılmaktadır. Bunlardan bir tanesi kontakt lenslerdir. Topikal uygulamada ilaçların göz yaşı filminde kalış süresi yaklaşık 2 dakika iken, kontakt lenslerle bu süre 30 dakikaya kadar uzayabilir, bu zaman farkı ilacın biyoyararlanımını %50'ye kadar arttırabilir (33). Hayvan deneylerinde, Latanoprost polimer filmi eklenmiş hidrojel kontakt lensin ve Timolol eklenmiş silikon kontakt lensin GİB düşürmede topikal ilaçlar ile benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (34,35). Henüz başlangıç aşamasında olan kontakt lens teknolojileri; misel yüklü kontakt lensler, kitosan bazlı nano kaplamalar, elmas nano-jel lensler, ilaç yüklü mikrotüp içeren lensler ve ısıya duyarlı kontakt lenslerdir (36-41). Ek olarak kontakt lenslere benzer polimerik filmler oküler yüzeye ilaç dağıtımı için geliştirilme aşamasındadır (42). Glokom ilaçlarının verilmesi için kontakt lenslerin kullanımı şu anda hayvan çalışmalarından geçmektedir ve ilk sonuçlar umut verici olsa da, uzun süreli kontakt lens kullanımından doğabilecek risklerin dikkate alınması gerekmektedir.

Nanoteknoloji, hızla gelişen başka bir yeni ilaç dağıtım yoludur. Nanoparçacıkların boyutu 1 ila 100 nm arasında değişir ve çeşitli nanoparçacıklara eklenen ilaçlar, biyolojik engelleri atlayarak ilacı doğrudan hedef bölgeye ulaştırma özelliğine sahiptir (43). Dorzolamid yüklü polimer mikropartiküllerin subkonjonktival enjeksiyonu, brimonidin yüklü mikrokürelerin suprasilier enjeksiyonu ve brimonidin, travoprost ve bimatoprost yüklü nanosponçların intravitreal enjeksiyonu hayvan çalışmalarında başarılı olarak tamamlamıştır (44).

ARAŞTIRMA AŞAMASINDAKİ DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Kanabinoidler

Kanabinoidler kenevir bitkisinden elde edilir (fitokanabinoidler) veya yapay olarak üretilir (sentetik kanabinoidler). İnsan vücudundaki endokanabinoidler için doğal reseptörler olan kanabinoid 1 ve 2 reseptörleri ile etkileşime girerler. Bu reseptörler retina, siliyer cisim, iris, Schlemm kanalı, trabeküler ağ ve retina pigment epitelinde bulunurlar (45,46).

Kanabinoidlerin nöroprotektif etkisi glutamat salınımının inhibisyonu yoluyla olur. Optik sinir başı kan akışında önemli bir artış olduğu gösterilmiştir (47). Birçok hayvan çalışmasında, kanabinoidlerin kullanımı ile ganglion hücrelerinin hayatta kalışının daha uzun olduğu gösterilmiştir. Oral ve inhaler kullanımları ile kısa süreli GİB'da düşme sağladıkları, ancak taşiflaksi, sistemik hipotansiyon, anksiyete gibi etkilerinin sık görüldüğü bulunmuştur (48,49). Topikal uygulamalarda penetrasyon zayıflığı nedeniyle anlamlı GİB düşüşü sağlanamamıştır (50).

Adenozin Reseptör Agonistleri

Adenozin, A1, A2A, A2B ve A3 adenozin reseptörlerine bağlı G proteinini aktive eden bir nükleositir. Trabeküler ağda matriks metalloproteinaz sentezini indükleyerek hücre yıkımını artırır, böylece hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini ve aközün dışa akım direncinin azalmasını sağlar. A1, A2A ve A3 agonistleri şu anda Faz 1 ve 2 denemelerinden geçmektedir. Trabodenoson (INO-8875) faz 2 çalışması tamamlanmış, selektif A1 agonistidir. Günde 2 kez uygulanmasıyla önemli bir yan etki göstermeksizin GİB'da önemli düşüş sağlamıştır (51,52).

Prostanoid Reseptör Agonistleri

Omidenepag isopropil (OMDI) prostoglandin olmayan selektif bir prostanoid (EP2) agonistidir. Hem trabeküler ağ hücrelerindeki kontraktileti ve kollajen birikimini azaltarak trabeküler dışa akımı artırır, hem de Schlemm kanalı endotel hücrelerinin gevşemesini kolaylaştırarak, uveoskleral dışa akımı artırır. Son zamanlarda Japonya'dan yayınlanan Faz 3 denemeleri %0.005 Latanoprost ile karşılaştırıldığında %0.002 OMDI'nin 4 hafta boyunca PAAG ve OHT'da GİB düşüşünde benzer etkisi olduğunu bulmuştur (53). En sık yan etkiler konjonktival hiperemi (%24.5), artmış kornea kalınlığı (%11,7) ve fotofobidir (%4,3).

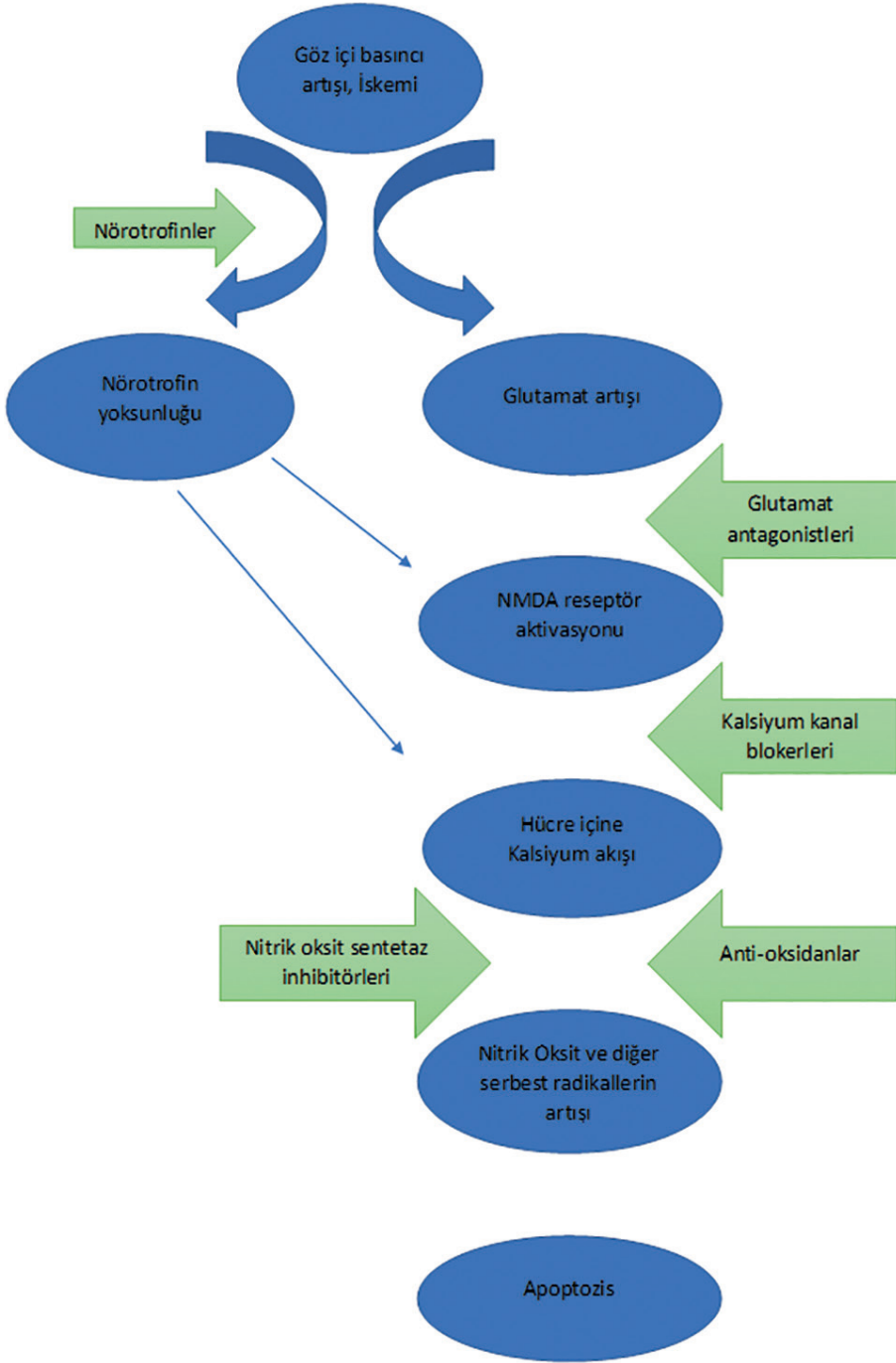
ONO-9054, prostanoid (EP3) agonistidir ve aynı zamanda PGF reseptör üzerinde agonistik etkiye sahip yeni bir ajandır. Primatlarda Latanoprost ve Travoprost'tan daha fazla GİB düşürücü etkisi olduğu ve bu düşüşü daha uzun süre koruyabildiği gözlenmiştir. Tamamlanan bir faz 2 çalışmada Latanoprost'a kıyasla GİB'ını %25-35 daha fazla düşürdüğü gösterilmiştir (54).

Small İnterference RNA (siRNA)

Bamosiran (SYL040012) spesifik gen susturma yöntemiyle β 2-adrenerjik reseptörü inhibisyonu yapan bir siRNA'dır. Bu ajan, spesifik olarak siliyer cisimciğin aköz hümör üretimini hedef alır (55). In vitro ve in vivo çalışmalarda, ilacın sadece oküler dokularda bulunduğu gösterilmiştir. Selektif olmayan topikal β -adrenerjik reseptör antagonistlerinin kullanımının kontrendike olduğu astım, kalp ritm bozukluğu ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ilacın güvenli kullanımını sağlayabilir. Bir Faz 2B çalışmasında, başlangıç GİB'ı 25 mmHg'dan yüksek olan hastalarda %1.125 Bamosiran'ın günde 2 kez kullanımını sonucunda, çok daha az yan etki oranları ile, Timolol'e benzer GİB düşüşü sağlanmıştır (56).

Nöron Koruyucu Tedavi

Glokom bilindiği üzere retinal gangliyon hücre ölümüne neden olan, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır ve şu anda tedavisi göz içi basıncını düşürmekle sınırlıdır. Basıncın düşürülmesi nöropatinin stres faktörünü ortadan kaldırırsa da, glokomda basınçtan bağımsız başka faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir. Gangliyon hücre ölümündeki süreçler, nitrik oksit ve glutamat gibi nörotoksik maddelerin salınımı, trofik faktörlerin yoksunluğu, hücre onarım kaybı ve hücre içi yıkım sürecini içerir (57). Yapılan çalışmalarda glokomdaki ana hücre ölüm mekanizmasının apoptozis olduğu görülmüştür. Herhangi bir nedenle apoptozis sürecinin başlaması ile mitokondrilerde kalsiyum kanalları aktive olup, hücre içine kalsiyum akışı olmakta, bu da kaspazların aktivasyonu ile hücrenin ölümü ile sonuçlanmaktadır Yapılan deneysel çalışmalarda (58) potansiyel nöroprotektif ajanlar ile bu sürecin tersine döndürülebildiğinin gösterilmesi bu konuya olan ilgiyi daha da arttırmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Glukomda nöron koruyucu tedavi.

Memantin

Glutamat düzeyinin yükselmesi, N-metil-D-aspartat (NMDA) resptörlerini aktifleyerek, hücre içi kalsiyum birikimi ve hücre ölümüne neden olur (59). Memantin, bir NMDA reseptör antagonistidir ve kalsiyum akışını azaltarak hücre ölümünü önleyebilir. Ancak, PAAG'lu 2298 hastayla yapılan iki, çift maskeli, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmanın dört yıllık takip sonuçları, standart otomatik perimetri ve optik disk fotoğrafı bulgularına dayalı olarak günlük 10 ve 20 mg dozlarında Memantin'in glokomun ilerlemesini önlemediğini veya azaltmadığını göstermiştir (60).

Brimonidin

Brimonidin'in GİB'ını düşürmesinden bağımsız nöron koruyucu etkisi, anti-apoptotik faktörlerin artışı, gangliyon hücreleri için hayati önem arz eden Beyin Kaynaklı Nörotrofinler'in artışı, glutamatın neden olduğu eksitotoksistenin düzenlenmesi, nitrik osit sentetazın inhibisyonu ve glial aktivitenin inhibisyonunu içerir (61,62). Çalışmalar, Brimonidin ile tedavi edilen OHT hastalarında Timolol ile tedavi edilenlere kıyasla retina sinir lifi tabakası kaybında önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (62,63).

Koenzim Q10

Koenzim Q10, optik sinirde hidrojen peroksit tarafından indüklenen astrositlerin aktivasyonunu engelleyen, glutamat salınımını inhibe eden, mitokondiyal hasarı önleyen bir anti-oksidandır. Hem apoptozisi durdurur hem de pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ederek anti-inflamatuar etki yapar. Bu etkiler oral ve topikal kullanımında gösterilmiştir (64).

Nörotrofinler

Nörotrofik faktörler, hücrenin hayatta kalmasında önemli bir rol oynar. Beyin Kaynaklı Nörotrofinler, Siliyer Nörotrofik Faktör, glial hücre hattından türetilen nörotrofik faktör ve Sinir Büyüme Faktörü, prelinik çalışmalarının sürdüğü, nöroproteksiyonda potansiyel adaylardır. Topikal sinir büyüme faktörü damlalarının, ilerlemiş glokomlu birkaç hastada görme alanlarında, kontrast duyarlılığında ve elektrofonksiyonel testlerde iyileşme gösterdiği gösterilmiştir (65). Ancak bu moleküllerin farmakokinetiğinin yetersiz anlaşılması ve bu ajanların uzun vadeli etkilerine ilişkin netliğin olmaması, insan denemelerine geçişte zorluklar yaratmaktadır (66).

Gen Tedavisi

Günümüzde glokomdan sorumlu Myosilin, Optinörin, CYP1B1 ve LOXL1 genlerinin keşfedilmesi ile birlikte DNA odaklı tanı ve tedavinin yeni yolları açılmıştır (67-70). Glokomda gen tedavisi ile hümeör aköz dinamiklerini değiştirerek veya retina gangliyon hücre yapısını etkileyerek optik sinirde oluşabilecek hasarın önlenilebileceği veya en azından minimize edilebileceği öne sürülmektedir. Glokomda gen tedavisi için uygun hedef doku ve hücreler; trabeküler aę, siliyer epitel, siliyer kas, retina gangliyon hücreleri ve Müller hücreleri'dir (71).

Genetik maddenin hücreye gönderilmesi için çeşitli araçlar (fiziksel, kimyasal yöntemler ve viral vektörler) kullanılmaktadır. İlgili doku ve hücre gruplarına gen transferinde çıplak DNA, lipozomlar ve virüsler (adenovirüsler, adeno-asosiy virüsler, herpes simpleks virüsler, lentivirüsler) kullanılmıştır. Göz viral vektörlerin enjekte edilebileceği, seçilen vektörün tipine göre uzun süreli lokal etki oluşturulabileceği, gen tedavisi için uygun bir organ olarak görülmektedir.

Trabeküler ağı hedef alan gen tedavisine örnek, steroide bağlı glokom olgularında rekombinant matriks metaloproteinaz (MMP1) aracılığı ile yapılan prosedürdür (72). Kullanılan ilk vektör, Adenovirüs'tür. Çok etkili bir transgen taşıyıcısıdır, fakat ömrü 4-5 haftadır. Alternatif vektör olarak geliştirilen Adeno-asosiy virüsün (AAV) tek dozluk ön kamara enjeksiyonu ile maymun trabeküler ağında 2-3 yıl süren transgen ekspresyonu sağlanmışır, hücrenel ve klinik düzeyde inflamatuvar reaksiyon gözlenmemiştir (73).

Akuaporin 1, suyun transmembran taşınmasını kolaylaştırarak aköz üretiminde yer alan siliyer cisimdeki bir proteindir. Akuaporin 1'in gen terapisi ile bozulmasının, hayvan modellerinde GİB'ını düşürdüğü bildirilmiştir (74).

Aközün uveoskleral dışa akımını arttırmaya yönelik kullanılan lentiviral vektörler PG oluşumuna aracılık eden COX-2 enzimini göndermek için kullanılır (75). Ayrıca, düz kas kasılmalarında kalmodulin bağlayan molekül olan Kaldesmon ve Rho (G protein) yolu genlerinin ekspresyonu hücre iskeletini bozarak dışa akımı artırır (76). Bunların dışında anjiyopoetin benzeri ve kolajen-elastin çapraz bağlama enzimleri gibi birçok gen de mikroçip analizi ile tanımlanmıştır (72).

Retina gangliyon hücreleri için yönlendirilen gen tedavilerinin ana amacı apoptozisin engellenmesidir. AAV'lerin intravitreal uygulamaları diğer viral vektörlere göre, retina gangliyon hücrelerine etkin ve uzun süreli transduksiyon

sağlamaktadır (73). Nörotrofik faktörleri içeren viral ekstratların tekrarlanan dozlarda intravitreal enjeksiyonu ile, hayvan glokom modellerinde retina gangliyon hücre ölümünün başarı ile önlendiği gösterilmiştir (77-79).

Kök Hücre Tedavisi

Kök hücre tedavisi, retinal gangliyon hücrelerinin yenilenmesi, glokom nedeniyle kaybedilen görüşün geri kazanılması için olağanüstü bir ihtimal sağlar. Preklinik çalışmalar, mezenkimal kök hücrelerin, hücre sağkalımını destekleyen ve retinadaki gangliyon hücrelerinin yeniden doldurabilen nörotrofinler salgıladığını doğrulamıştır (80). Aynı zamanda trabeküler ağda hücre fonksiyonunun restorasyonu için de rol oynayabilir. Schwalbe halkasında ve ön trabeküler ağda bir yetişkin kök hücre popülasyonu olduğu gösterilmiştir (81). Bu hücreler doku rejenerasyonu için in vitro olarak genişletilebilir. Trabeküler ağ örgüsü hücrelerinin transplantasyonunu takiben fare modellerinde aköz hümör akışının restorasyonu bildirilmiştir (82). Kök hücrelerin glokom tedavisindeki rolünün daha fazla klinik çalışma ile doğrulanması beklenmektedir.

Takviye Ediciler

Alfa-lipoik asit ile diyet takviyesinin oksidatif stresi azalttığı ve hayvan glokom modellerinde retinal gangliyon hücre sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir (83).

Anti-glokomatöz tedaviye ek verilen Forskolin içeren takviyelerin GİB'ını düşürmede ek katkı sağladığı gösterilmiştir, ancak çalışma grubu küçüktür ve takip süresi kısadır (84).

Gingko biloba gibi flavanoidlerin oküler kan akışı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir, ancak görme alanlarının korunması üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ginko biloba özlerinin, hayvan çalışmalarında retina ganglion hücreleri üzerinde nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkileri olduğu tespit edilmiştir (85).

Sitikolin, membran fosfolipidlerinin sentezinde yer alan endojen bir bileşiktir. Merkezi sinir sisteminde dopamin, serotonin ve noradrenalin düzeylerini arttırdığı bilinmektedir (86). 1 g Sitikolin kas içi enjeksiyonları ve 500 mg Sitikolin oral solüsyonu ile yapılan çalışmalar, glokom hastalarında bilgisayarlı perimetri ile görme alanlarında anlamlı iyileşme olduğunu göstermiştir (87,88). Oral Sitikolin'in 2 hafta ila 60 gün arasında değişen farklı dozlama programlarında kullanımı, elektroretinografi ile ölçülen görsel fonksiyonda bir iyileşme

göstermiştir (89,90). Yakın tarihli bir randomize kontrol çalışması, Sitikolin göz damlasının, topikal hipotansif ilaçlar kullanan, göz içi basıncı 18 mmHg altında olmasına rağmen, görme alanı testinde kötüleşme bulunan hastalarda etkisini araştırmıştır. 3 yıllık takip sonucunda, retina sinir lifi tabakası (RNFL) ölçümlerinde incelenen kontrol grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiştir (91). Bununla birlikte, küçük bir örneklem boyutuna sahip olması ve birçok hastada, takip süresi boyunca tedavi rejiminde değişiklik veya ameliyat gerekmesi çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ

Glokom multifaktöriyel bir hastalıktır ve ilerleyici nörodejenerasyonun altında yatan mekanizmalar halen tartışmalıdır. Nöron kaybının en önemli risk faktörü yüksek göz içi basıncı olduğu için, ilk hedef göz içi basıncını düşürmektir. Var olan antiglokomatöz ajanlar dışında farklı mekanizmalarla göz içi basıncını düşürme etkisi gösteren moleküller Rho kinaz inhibitörleri ve Latanoprosten Bunod'dur ve ayrıca siRNA, Adenozin reseptör agonistleri, Prostanoid reseptör agonistleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir. Bunlardan Latanoprosten Bunod, ülkemizde 2023 yılı itibarıyla satışa sunulmuştur.

İlaç kullanımındaki zorlukları azaltmak ve hedef dokulara ilaç ulaşmasını arttırmak için tasarlanan ilaç salınım sistemlerinden tek FDA onayı bulunan implant intrakameral Bimatoprost'tur, diğer alternatiflerle olan faz 2 ve 3 çalışmalar halen devam etmektedir.

Günümüzde anti-oksidanlar, anti-apoptotik ajanlar, nörotrofik faktörler, kök hücre tedavisi ve gen tedavisi nöron korumada umut vaat etmektedir. Literatürde pek çok molekülün nöroprotektif etki gösterdiğine dair deneysel glokom modellerindeki hayvan çalışmaları mevcuttur. Nöron koruma etkisinin hem deneysel hem de klinik çalışmalarda gösterilebildiği moleküller ise sadece topikal formu ile Brimonidin, hem topikal hem de oral kullanımı ile Koenzim Q10 ve Sitikolin'dir.

KAYNAKLAR

1. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-1911. doi:10.1001/jama.2014.3192
2. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013

3. Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, et al. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective. *J Ophthalmol.* 2016;2016:6509809. doi:10.1155/2016/6509809
4. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology.* 2012;119(5):979-986. doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.003
5. MacIver S, MacDonald D, Prokopich CL. Screening, diagnosis, and management of open angle glaucoma: an evidence-based guideline for Canadian optometrists. *Can J Optometry* 2017;79.
6. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health.* 2011;14(4):417-428. doi:10.1016/j.jval.2011.04.002
7. Kopczynski CC, Epstein DL. Emerging trabecular outflow drugs. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(2-3):85-87. doi:10.1089/jop.2013.0197
8. Thieme H, Nuskovski M, Nass JU, et al. Mediation of calcium-independent contraction in trabecular meshwork through protein kinase C and rho-A. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(13):4240-4246.
9. Rao PV, Deng PF, Kumar J, et al. Modulation of aqueous humor outflow facility by the Rho kinase-specific inhibitor Y-27632 [published correction appears in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 Jul;42(8):1690]. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(5):1029-1037.
10. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. One-year clinical evaluation of 0.4% ripasudil (K-115) in patients with open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(1):e26-e34. doi:10.1111/aos.12829
11. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. Additive Intraocular Pressure-Lowering Effects of the Rho Kinase Inhibitor Ripasudil (K-115) Combined With Timolol or Latanoprost: A Report of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(7):755-761. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.0525
12. Wang RF, Williamson JE, Kopczynski C, et al. Effect of 0.04% AR-13324, a ROCK, and norepinephrine transporter inhibitor, on aqueous humor dynamics in normotensive monkey eyes. *J Glaucoma.* 2015;24(1):51-54. doi:10.1097/IJG.0b013e3182952213
13. Kiel JW, Kopczynski CC. Effect of AR-13324 on episcleral venous pressure in Dutch belted rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(3):146-151. doi:10.1089/jop.2014.0146
14. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, et al; AR-13324-CS202 Study Group. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology.* 2015;122(2):302-307. doi:10.1016/j.ophtha.2014.08.022
15. Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, et al. Two Phase 3 Clinical Trials Comparing the Safety and Efficacy of Netarsudil to Timolol in Patients With Elevated Intraocular Pressure: Rho Kinase Elevated IOP Treatment Trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol.* 2018;186:116-127. doi:10.1016/j.ajo.2017.11.019
16. Asrani S, Bacharach J, Holland E, et al. Fixed-Dose Combination of Netarsudil and Latanoprost in Ocular Hypertension and Open-Angle Glaucoma: Pooled Efficacy/Safety Analysis of Phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther.* 2020;37(4):1620-1631. doi:10.1007/s12325-020-01277-2

17. Aerie Pharmaceuticals Inc. Safety and Efficacy Study of PG324 (Netarsudil/Latanoprost 0.02%/0.005%) ophthalmic solution compared to ganfort® ophthalmic solution in open angle glaucoma or ocular hypertension. 15 September 2017 ed. ClinicalTrials.gov: NIH U.S. National Library of Medicine; 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284853>.
18. Pakravan M, Beni AN, Ghahari E, et al. The Ocular Hypotensive Efficacy of Topical Fasudil, a Rho-Associated Protein Kinase Inhibitor, in Patients With End-Stage Glaucoma. *Am J Ther.* 2017;24(6):e676-e680. doi:10.1097/MJT.0000000000000362.
19. Wada Y, Higashide T, Nagata A, et al. Effects of ripasudil, a rho kinase inhibitor, on blood flow in the optic nerve head of normal rats. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(2):303-311. doi:10.1007/s00417-018-4191-6
20. Honjo M, Tanihara H, Kameda T, et al. Potential role of Rho-associated protein kinase inhibitor Y-27632 in glaucoma filtration surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(12):5549-5557. doi:10.1167/iovs.07-0878
21. Hoy SM. Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024%: A Review in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension [published correction appears in *Drugs.* *Drugs.* 2018;78(7):773-780. doi:10.1007/s40265-018-0914-6
22. Liu JHK, Slight JR, Vittitow JL, et al. Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% Compared With Timolol 0.5% in Lowering Intraocular Pressure Over 24 Hours. *Am J Ophthalmol.* 2016;169:249-257. doi:10.1016/j.ajo.2016.04.019
23. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, et al. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(6):738-745. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305908
24. Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, et al; JUPITER Study Group. Long-term Safety and Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The JUPITER Study. *Adv Ther.* 2016;33(9):1612-1627. doi:10.1007/s12325-016-0385-7
25. Harasymowycz P, Royer C, Cui AX, et al. Short-term efficacy of latanoprostene bunod for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic literature review and a network meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(5):640-647. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-317262
26. Medeiros FA, Walters TR, Kolko M, et al. Phase 3, Randomized, 20-Month Study of Bimatoprost Implant in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension (ARTEMIS 1). *Ophthalmology.* 2020;127(12):1627-1641. doi:10.1016/j.ophtha.2020.06.018
27. Chen MY, Sall KN, Tepedino M, et al. Patient reported outcomes of bimatoprost ocular ring in an open-label extension study in patients with openangle glaucoma or ocular hypertension, *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2018;59:1231.
28. Wu T, Sheybani A. Review of glaucoma drug delivery systems. *Ophthalmol Manag.* 2020;24:27-28.
29. Glaukos Corporation, Glaukos' iDoseVR TR Demonstrates Sustained IOP Reduction and Favorable Safety Profile Over 24 Months in Phase 2b Study, Press Releases. 2021
30. Navratil T, Garcia A, Verhoeven RS, et al. Advancing ENV515 (travoprost) intracameral implant into clinical development: nonclinical evaluation of ENV515 in support of first-time-in-human phase 2a clinical study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:5706.

31. Perera SA, Ting DS, Nongpiur ME, et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:757-764. doi:10.2147/OPTH.S102181
32. Goldberg DF, Williams R. Phase A. 2 study evaluating safety and efficacy of the Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) in subjects with Ocular Hypertension (OH) or Open-Angle Glaucoma (OAG). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:5095.
33. Peng CC, Ben-Shlomo A, Mackay EO, et al. Drug delivery by contact lens in spontaneously glaucomatous dogs. *Curr Eye Res.* 2012;37(3):204-211. doi:10.3109/02713683.2011.630154
34. Ciolino JB, Ross AE, Tulsan R, et al. Latanoprost-Eluting Contact Lenses in Glaucomatous Monkeys. *Ophthalmology.* 2016;123(10):2085-2092. doi:10.1016/j.ophtha.2016.06.038
35. Jung HJ, Abou-Jaoude M, Carbia BE, et al. Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses. *J Control Release.* 2013;165(1):82-89. doi:10.1016/j.jconrel.2012.10.010
36. Mehta P, Al-Kinani AA, Arshad MS, et al. Engineering and Development of Chitosan-Based Nanocoatings for Ocular Contact Lenses. *J Pharm Sci.* 2019;108(4):1540-1551. doi:10.1016/j.xphs.2018.11.036
37. Xu J, Ge Y, Bu R, et al. Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma. *J Control Release.* 2019;305:18-28. doi:10.1016/j.jconrel.2019.05.025
38. Kim HJ, Zhang K, Moore L, et al. Diamond nanogel-embedded contact lenses mediate lysozyme-dependent therapeutic release. *ACS Nano.* 2014;8(3):2998-3005. doi:10.1021/nn5002968
39. Mehta P, Al-Kinani AA, Arshad MS, et al. Development and characterisation of electrospun timolol maleate-loaded polymeric contact lens coatings containing various permeation enhancers. *Int J Pharm.* 2017;532(1):408-420. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.029
40. Ding X, Ben-Shlomo G, Que L. Soft Contact Lens with Embedded Microtubes for Sustained and Self-Adaptive Drug Delivery for Glaucoma Treatment. *ACS Appl Mater Interf.* 2020;12(41):45789-45795. doi:10.1021/acsami.0c12667
41. Jung HJ, Chauhan A. Temperature sensitive contact lenses for triggered ophthalmic drug delivery. *Biomaterials.* 2012;33(7):2289-2300. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.10.076
42. Tighsazzadeh M, Mitchell JC, Boateng JS. Development and evaluation of performance characteristics of timolol-loaded composite ocular films as potential delivery platforms for treatment of glaucoma. *Int J Pharm.* 2019;566:111-125. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.05.059.
43. Occhiutto ML, Maranhão RC, Costa VP, et al. Nanotechnology for Medical and Surgical Glaucoma Therapy-A Review. *Adv Ther.* 2020;37(1):155-199. doi:10.1007/s12325-019-01163-6
44. Aref AA. Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(2):169-174. doi:10.1097/ICU.0000000000000334
45. Passani A, Posarelli C, Sframeli AT, et al. Cannabinoids in Glaucoma Patients: The Never-Ending Story. *J Clin Med.* 2020;9(12):3978. doi:10.3390/jcm9123978.
46. Plange N, Arend KO, Kaup M, et al. Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(1):173-174. doi:10.1016/j.ajo.2006.07.053

47. Hommer N, Kallab M, Szegedi S, et al. The Effect of Orally Administered Dronabinol on Optic Nerve Head Blood Flow in Healthy Subjects-A Randomized Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(1):155-161. doi:10.1002/cpt.1797
48. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, et al. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma.* 2006;15(5):349-353. doi:10.1097/01.iijg.0000212260.04488.60
49. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, et al. Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology.* 1980;87(3):222-228. doi:10.1016/s0161-6420(80)35258-5
50. Jay WM, Green K. Multiple-drop study of topically applied 1% delta 9-tetrahydrocannabinol in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(4):591-593. doi:10.1001/archophth.1983.01040010591012
51. Chen J, Runyan SA, Robinson MR. Novel ocular antihypertensive compounds in clinical trials. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:667-677. doi:10.2147/OPTH.S15971
52. Myers JS, Sall KN, DuBiner H, et al. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of 2 and 4 Weeks of Twice-Daily Ocular Trabodenoson in Adults with Ocular Hypertension or Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(8):555-562. doi:10.1089/jop.2015.0148
53. Aihara M, Lu F, Kawata H, et al. Omidenepag Isopropyl Versus Latanoprost in Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: The Phase 3 AYAME Study. *Am J Ophthalmol.* 2020;220:53-63. doi:10.1016/j.ajo.2020.06.003
54. Miller Ellis E, Berlin MS, Ward CL, et al. Ocular hypotensive effect of the novel EP3/FP agonist ONO-9054 versus Xalatan: results of a 28-day, double-masked, randomised study. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(6):796-800. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309023
55. Martínez T, González MV, Roehl I, et al. In vitro and in vivo efficacy of SYL040012, a novel siRNA compound for treatment of glaucoma. *Mol Ther.* 2014;22(1):81-91. doi:10.1038/mt.2013.216
56. Gupta A, Kafetzis KN, Tagalakis AD, et al. RNA therapeutics in ophthalmology - translation to clinical trials. *Exp Eye Res.* 2021;205:108482. doi:10.1016/j.exer.2021.108482
57. Schwartz M, Yoles E. Neuroprotection: a new treatment modality for glaucoma?. *Curr Opin Ophthalmol.* 2000;11(2):107-111. doi:10.1097/00055735-200004000-00007
58. Vasudevan SK, Gupta V, Crowston JG. Neuroprotection in glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59 Suppl(Suppl1):S102-S113. doi:10.4103/0301-4738.73700
59. Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res.* 1997;37(24):3483-3493. doi:10.1016/S0042-6989(97)00047-3
60. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, et al. Oral Memantine for the Treatment of Glaucoma: Design and Results of 2 Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies. *Ophthalmology.* 2018;125(12):1874-1885. doi:10.1016/j.ophtha.2018.06.017
61. Chrysostomou V, Rezanian F, Trounce IA, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):12-15. doi:10.1016/j.coph.2012.09.008
62. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al; Low-Pressure Glaucoma Study Group. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(4):671-681. doi:10.1016/j.ajo.2010.09.026

63. Sena DF, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD006539. doi:10.1002/14651858.CD006539.pub4
64. Zhai J, Bo Y, Lu Y, et al. Effects of Coenzyme Q10 on Markers of Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170172. doi:10.1371/journal.pone.0170172
65. Rocco ML, Soligo M, Manni L, et al. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(10):1455-1465. doi:10.2174/1570159X16666180412092859
66. Kimura A, Namekata K, Guo X, et al. Neuroprotection, Growth Factors and BDNF-TrkB Signalling in Retinal Degeneration. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1584. doi:10.3390/ijms17091584
67. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science.* 1997;275(5300):668-670. doi:10.1126/science.275.5300.668
68. Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science.* 2002;295(5557):1077-1079. doi:10.1126/science.1066901
69. Stoilov I, Akarsu AN, Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Buphthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet.* 1997;6(4):641-647. doi:10.1093/hmg/6.4.641
70. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science.* 2007;317(5843):1397-1400. doi:10.1126/science.1146554
71. Demetriades AM. Gene therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22(2):73-77. doi:10.1097/ICU.0b013e32834371d2
72. Gerometta R, Spiga MG, Borrás T, et al. Treatment of sheep steroid-induced ocular hypertension with a glucocorticoid-inducible MMP1 gene therapy virus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(6):3042-3048. doi:10.1167/iops.09-4920
73. Harvey AR, Kamphuis W, Eggers R, et al. Intravitreal injection of adeno-associated viral vectors results in the transduction of different types of retinal neurons in neonatal and adult rats: a comparison with lentiviral vectors. *Mol Cell Neurosci.* 2002;21(1):141-157. doi:10.1006/mcne.2002.1168
74. Wu J, Bell OH, Copland DA, et al. Gene Therapy for Glaucoma by Ciliary Body Aquaporin 1 Disruption Using CRISPR-Cas9. *Mol Ther.* 2020;28(3):820-829. doi:10.1016/j.ymthe.2019.12.012
75. Barraza RA, McLaren JW, Poeschla EM. Prostaglandin pathway gene therapy for sustained reduction of intraocular pressure. *Mol Ther.* 2010;18(3):491-501. doi:10.1038/mt.2009.278
76. Comes N, Borrás T. Individual molecular response to elevated intraocular pressure in perfused postmortem human eyes. *Physiol Genomics.* 2009;38(2):205-225. doi:10.1152/physiolgenomics.90261.2008
77. Isenmann S, Klöcker N, Gravel C, et al. Short communication: protection of axotomized retinal ganglion cells by adenovirally delivered BDNF in vivo. *Eur J Neurosci.* 1998;10(8):2751-2756. doi:10.1046/j.1460-9568.1998.00325.x

78. Pease ME, Zack DJ, Berlinicke C, et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2194-2200. doi:10.1167/iops.08-3013
79. Munemasa Y, Ahn JH, Kwong JM, et al. Redox proteins thioredoxin 1 and thioredoxin 2 support retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Gene Ther.* 2009;16(1):17-25. doi:10.1038/gt.2008.126
80. Harrell CR, Fellabaum C, Arsenijevic A, et al. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells and Their Secretome in the Treatment of Glaucoma. *Stem Cells Int.* 2019;2019:7869130. doi:10.1155/2019/7869130
81. Sun H, Zhu Q, Guo P, et al. Trabecular meshwork cells are a valuable resource for cellular therapy of glaucoma. *J Cell Mol Med.* 2019;23(3):1678-1686. doi:10.1111/jcmm.14158
82. Zhu W, Jain A, Gramlich OW, et al. Restoration of Aqueous Humor Outflow Following Transplantation of iPSC-Derived Trabecular Meshwork Cells in a Transgenic Mouse Model of Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(4):2054-2062. doi:10.1167/iops.16-20672
83. Inman DM, Lambert WS, Calkins DJ, et al. α -Lipoic acid antioxidant treatment limits glaucoma-related retinal ganglion cell death and dysfunction. *PLoS One.* 2013;8(6):e65389. doi:10.1371/journal.pone.0065389
84. Mutolo MG, Albanese G, Rusciano D, et al. Oral Administration of Forskolin, Homotaurine, Carnosine, and Folic Acid in Patients with Primary Open Angle Glaucoma: Changes in Intraocular Pressure, Pattern Electroretinogram Amplitude, and Foveal Sensitivity. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016;32(3):178-183. doi:10.1089/jop.2015.0121
85. Labkovich M, Jacobs EB, Bhargava S, et al. Ginkgo Biloba Extract in Ophthalmic and Systemic Disease, With a Focus on Normal-Tension Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9(3):215-225. doi:10.1097/APO.0000000000000279
86. Roberti G, Tanga L, Michelessi M, et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: Rationale of Its Use, Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28401-28417. doi:10.3390/ijms161226099
87. Virno M, Pecori-Giraldi J, Liguori A, et al. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up). *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000;(232):56-57. doi:10.1111/j.1600-0420.2000.tb01107.x
88. Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M, et al. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression?. *Ophthalmologica.* 2013;229(4):219-226. doi:10.1159/000350496
89. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol.* 2005;110(1):91-102. doi:10.1007/s10633-005-7348-7
90. Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J, et al. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit.* 2003;9(3):PI24-PI28.
91. Rossetti L, Iester M, Tranchina L, et al. Can Treatment With Citicoline Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *J Glaucoma.* 2020;29(7):513-520. doi:10.1097/IJG.0000000000001565