

Bölüm 2

GLOKOMDA GÜNCEL TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN DERLEMESİ

Bahadır UTLU¹

Glokom, bilindiği üzere progressif retinal gangliyon hücre kaybı ile seyreden bir optik nöropatidir. Glokom Avrupa'da halen körlüğün önde gelen ikinci nedenidir. Tedavisinin ilk amacı, düşük bir göz tansiyon basıncı sağlayan, en az yan etki profili ve görme alanını mutlak koruyabilen yöntemlerdir (1). Glokoma bağlı optik sinir hasarında, yüksek göz içi basıncının etkisinin iki farklı teori sonucunda; mekanik etkisi ile nöroretinal rim hasarı ve ya iskemik etkisi ile optik siniri sulayan damar yapılarında perfüzyon basıncının azalmasının yarattığı oksidatif stresin sonucu, ana risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (2). Bunun yanında irreversible görme alanı kaybının en sık nedeni olan glokomun, günümüzde sadece göz içi basıncının yüksekliği ile seyreden bir hastalık olmadığı, düşük göz basıncı ile süregelen tedavili hastaların görme alan kaybının yaygın olarak devam ettiği bilinmektedir (3). Bu durum alternatif tedavinin yanı sıra nöroprotektif tedavi seçeneklerini de ön plana çıkarmaktadır.

Glokom çeşitli alt tiplere sahip olduğundan öncelikle hangi glokom alt tipinin hangi şekilde tedavi edileceğinin belirlenmesi gereklidir. Tedavinin ilk aşaması glokom tanısı almış veya glokom riski olan kişilerde, gerçek veya beklenen glokomatöz görme alanı (GAA) kaybı ile sonuçlanabilecek retina gangliyon hücre kaybını azaltmak için, değiştirilebilir tek risk faktörü olan göz tonusunun düşürülmesidir. Her hastanın bir hedef intraoküler basıncı (IOP) bulunmaktadır. Hedef IOP, kişinin yaşam kalitesini idamesi için görme alanındaki bozulma hızını gerekli düzeyde yavaşlatmak amacıyla olması gereken IOP üst sınırıdır. Hedef IOP, glokom progresyonunun devam etmesi halinde ya da oküler veya sistemik eş zamanlı hastalık varlığında yeniden güncellenmektedir (Şekil 1)(4). Hastaların yaşam kalitesi, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği düzeyine bağlı olmasının yanı sıra görmeyi tehdit eden kronik progresif bir rahatsızlığa sahip olmanın psikolojik etkisi ve tedavi maliyetleri ve yan etkilerinden de etkilenmektedir. Bu kapsamda

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Erzurum Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, bahadirutlu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7129-2181

endişe vericidir. En sık kullanılan iki GDD, Ahmed glokom valvi ve Baerveldt glokom implantıdır. Paul glokom implantı, teorik olarak daha yüksek bir güvenlik profili ile etkinliği optimize etmek amacıyla Profesör Paul Chew tarafından tasarlanmış yeni bir kapaksız GDD'dir. Bununla birlikte, etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren literatür hala sınırlıdır.

PGI tasarımının yeni birçok karakteristik özelliği vardır. Cihazın esnekliğine ve daha kolay implantasyona izin veren tıbbi sınıf silikondan yapılmış valfsiz bir GDD'dir. İç ve dış tüp çapları, Ahmed glokom valfi veya Baerveldt glokom implantından önemli ölçüde daha küçüktür. Daha küçük çaplar, tüp ile kornea endoteli arasındaki temas alanını azaltır ve bu da teorik olarak endotel hücre kaybı oranını azaltacağı düşünülmektedir. Tüp şantın ekstraoküler kısmı daha küçüktür ve bu durum konjonktival erozyonu ve exposure riskini azalttığı söylenmektedir. Tüp çapı diğer GDD'lerden daha küçük olmasına rağmen, aköz akışa karşı direnci yoktur ve teorik olarak erken hipotoni riskini az olduğu gösterilmiştir. PGI'nin anteroposterior derinliği kıyasla daha büyüktür, bu da plağın daha posteriora doğru uzanmasına izin verirken daha kısa genişliğinin olması rektus kas alanına daha az girme ihtimali doğurur ve bu durumdan dolayı postoperatif şaşılık ve diplopi riskini azalttığı gösterilmiştir. PGI, IOP'ı etkili bir şekilde azaltan, kapaksız yeni bir GDD'dir. Bununla birlikte, etkinliğini ve güvenliğini diğer mevcut GDD'lerle karşılaştıran daha uzun süreli takip ile daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (41).

KAYNAKÇA

1. Odberg T, Jakobsen JE, Hultgren SJ, et al. The impact of glaucoma on the quality of life of patients in Norway II. Patient response correlated to objective data. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79(2):121-124.
2. Schumer RA, Podos SM. The nerve of glaucoma! *Arch Ophthalmol.* 1994;112(1):37-44.
3. Weinreb RN. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can J Ophthalmol* 2007;42:396-8
4. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jun;105(Suppl 1):1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egs-guidelines. PMID: 34675001.
5. Inoue T, Tanihara H. Rho-associated kinase inhibitors: a novel glaucoma therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2013 Nov;37:1-12.
6. Yücel İ, Beğendi D. New Drugs in the Treatment of Glaucoma. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2019;28(3):189-97
7. Schehlein EM, Novack GD, Robin AL. New classes of glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(2):161-8.

8. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, et al. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2015;122(2):302-7.
9. Patel P, Patel BC. Netarsudil Ophthalmic Solution. 2023 Apr 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 34283471.
10. Hoy SM. Netarsudil Ophthalmic Solution 0.02%: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Mar;78(3):389-396.
11. Asrani S, Robin AL, Serle JB, Lewis RA, Usner DW, Kopczynski CC, Heah T, MERCURY-1 Study Group. Netarsudil/Latanoprost Fixed-Dose Combination for Elevated Intraocular Pressure: Three-Month Data from a Randomized Phase 3 Trial. *Am J Ophthalmol*. 2019 Nov;207:248-257.
12. Dasso L, Al-Khaled T, Sonty S, Aref AA. Profile of netarsudil ophthalmic solution and its potential in the treatment of open-angle glaucoma: evidence to date. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1939-1944
13. Dasso L, Al-Khaled T, Sonty S, Aref AA. Profile of netarsudil ophthalmic solution and its potential in the treatment of open-angle glaucoma: evidence to date. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1939-1944
14. Kameda T, Inoue T, Inatani M, et al. The effect of Rho-associated protein kinase inhibitor on monkey Schlemm's canal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):3092–3103.
15. Pattabiraman PP, Rinkoski T, Poeschla E, Proia A, Challa P, Rao PV. RhoA GTPase-induced ocular hypertension in a rodent model is associated with increased fibrogenic activity in the trabecular meshwork. *Am J Pathol*. 2015;185(2):496–512
16. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, et al. Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho kinase inhibitor, ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a randomized, open-label, crossover study. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(4):e254–e260.
17. Kusuhara S, Nakamura M. Ripasudil Hydrochloride Hydrate in the Treatment of Glaucoma: Safety, Efficacy, and Patient Selection. *Clin Ophthalmol*. 2020 May 6;14:1229-1236.
18. Lewis RA, Levy B, Ramirez N, Kopczynski CC, Usner DW, Novack GD; PG324-CS201 Study Group. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2016 Mar;100(3):339-44.
19. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, et al. Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 168:250–259.
20. Richter, Markus, et al. "Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prosta-mide." *Investigative ophthalmology & visual science* 44.10 (2003): 4419-4426.
21. Cavet M.E. Vollmer T.R. Harrington K.L. VanDerMeid K. Richardson M.E. Regulation of endothelin-1- induced trabecular meshwork cell contractility by latanoprostene bunod. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 4108-4116
22. Cavet ME, Vittitow JL, Impagnatiello F, Ongini E, Bastia E. Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Aug 14;55(8):5005-15.

23. Impagnatiello F, Bastia E, Toris CB, Krauss AH, Prasanna G, Ongini E, NCX 470, a nitric oxide (NO)-donating bimatoprost lowers intraocular pressure in rabbits, dogs and non-human primate models of glaucoma. Abstract No. 5809. Presented at ARVO 2015.
24. Agarwal R, Agarwal P. Newer targets for modulation of intraocular pressure: focus on adenosine receptor signaling pathways. *Expert Opin Ther Targets*. 2014 May;18(5):527-39.
25. Ghaffarieh A, Lieven CJ, Levin LA, McVicar WK. Evaluation of the neuroprotective effects of trabodenoson in a model of acute ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55:2427.
26. Ota T, Aihara M, Saeki T, Narumiya S, Araie M. The effects of prostaglandin analogues on prostanoid EP1, EP2, and EP3 receptor-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Aug;47(8):3395-9. doi: 10.1167/iovs.06-0100. PMID: 16877408.
27. Ihekoromadu, Nnenna, et al. "Safety and efficacy of DE-117, a selective EP2 agonist in a phase 2a study." *Investigative ophthalmology & visual science* 56.7 (2015): 5708-5708.
28. Lee SH, Lee WJ, Kim KW, Jeong JH, Park IK, Chun YS. Influence of 0.002% Omidenepag Isopropyl on Intraocular Pressure and the Cornea in Normal Tension Glaucoma. *J Glaucoma*. 2023 Apr 1;32(4):245-251.
29. Harris, Alon, et al. "Ocular hypotensive effect of ONO-9054, an EP3/FP receptor agonist: results of a randomized, placebo-controlled, dose escalation study." *Journal of Glaucoma* 25.10 (2016): e826-e833.
30. Wirta DL, Kuwayama Y, Lu F, Shao H, Odani-Kawabata N. Phase 2b, Randomized, 3-Month, Dose-Finding Study of Sepetaprost in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The ANGEL Study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2022 Apr;38(3):240-251.
31. Martínez T, González MV, Roehl I, Wright N, Pañeda C, Jiménez AI. In vitro and in vivo efficacy of SYL040012, a novel siRNA compound for treatment of glaucoma. *Mol Ther*. 2014 Jan;22(1):81-91.
32. Weinreb RN, Bacharach J, Brubaker JW, Medeiros FA, Bejanian M, Bernstein P, Robinson MR. Bimatoprost Implant Biodegradation in the Phase 3, Randomized, 20-Month ARTEMIS Studies. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2023 Jan-Feb;39(1):55-62.
33. Safety and Efficacy of ENV515 Travoprost Extended Release (XR) in Patients With Bilateral Ocular Hypertension or Primary Open Angle Glaucoma, [ClinicalTrials.gov ID NCT02371746,2023](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02371746)
34. 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.
35. Brandt JD, Sall K, DuBiner H, Benza R, Alster Y, Walker G, et al; Collaborators. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert: results of a phase II randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1685-94.
36. Ittoop SM, Seibold LK, Kahook MY. Current opinion in ophthalmology: novel glaucoma devices in the pipeline. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(2):117-124.
37. Chen D, Bei J, Wang S. Polycaprolactone microparticles and their biodegradation. *Polymer Degrad Stabil*. 2000;67:455-459.

38. Woodward DF, Krauss A-P, Chen J, et al. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exper Ther.* 2003;305:772-785.
39. Hathout RM, Mansour S, Mortada ND, Guinedi AS. Liposomes as an ocular delivery system for acetazolamide: in vitro and in vivo studies. *Aaps Pharmscitech.* 2007;8:E1-E12.
40. Juliana FR, Kesse S, Boakye-Yiadom KO, Veroniaina H, Wang H, Sun M. Promising Approach in the Treatment of Glaucoma Using Nanotechnology and Nanomedicine-Based Systems. *Molecules.*2019;24:3805.
41. Koh V, Chew P, Triolo G, Lim KS, Barton K; PAUL Glaucoma Implant Study Group. Treatment Outcomes Using the PAUL Glaucoma Implant to Control Intraocular Pressure in Eyes with Refractory Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma.* 2020 Sep-Oct;3(5):350-359