

Odak Noktaları

TEMMUZ-AĞUSTOS 2017 SAYI-4

TOD GLOKOM BİRİMİ YAYINIDIR

2 Ayda bir çıkar

GLOKOMDA TEDAVİ İLKELERİ-1

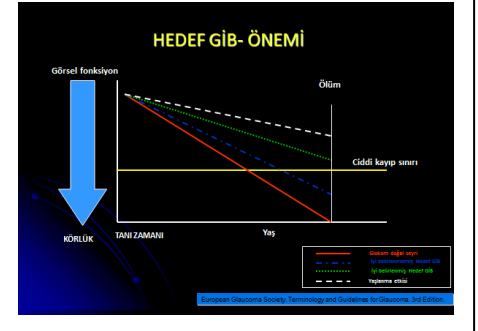
TIBBİ TEDAVİ

Amaç

Glokom çok faktörlü, ilerleyici bir optik nöropati olup, tüm dünyada geri dönüşümsüz körlük nedenleri içerisinde ön sıralarda yer almaktadır. Glokom tedavisinin amacı yaşam kalitesini bozmadan görsel fonksiyonların korunmasıdır. Günümüzde glokom patogenezinde yüksek göz içi basıncı (GİB) en önemli risk faktörüdür ve aynı zamanda müdahale edilebilen tek parametredir. Bu nedenle glokom tedavisindeki ana amaç GİB'ni düşürmektir ve bu amaca ulaşmak için ilaç, lazer ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. GİB'da %30-50 düzeyinde düşüş büyük çoğunlukla progresyonu durdurabilmektedir. Bu odak noktasının amacı glokomun ilaçla tedavisindeki temel ilkeleri belirtmek ve güncel tedavi yaklaşımları hakkında bilgi vermektir.




Hedef Basınç Kavramı

Hedef basınç, optik sinir başında basınca bağlı meydana gelen ilerleyici hasarı durdurmak için gereken GİB değerinin üst sınırır. Glokom şüpheli her olguya önce eldeki tüm imkânlar kullanılarak bir glokom kimliği verilmelidir (oküler hipertansiyon, erken-orta-ileri glokom, normal basınçlı glokom vs), sonra o gruba uygun ve olguya ait bireysel özellikler dikkate alınarak bir "hedef basınç" belirlenmelidir. Hedef basınç belirlendikten sonra hastanın yaşına, yaşam beklentisine, diğer gözün durumuna, eşlik eden risk faktörlerine, tedaviye ait muhtemel olumsuz etkilere, hastanın tercihinine göre tedavi seçimi planlanır. Hedef GİB değerlerine büyük oranda medikal tedavi ile ulaşılsa da tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda lazer ve cerrahi yöntemler de kullanılmalıdır. Hedef GİB, dinamik bir değerdir, zaman içinde glokomun ilerleyişine göre belirli aralıklarla yeniden belirlenmelidir.



Hedef basınç ne olmalı?

OHT- HEDEF GİB	
DÜŞÜK RİSKLİ OHT	YÜKSEK RİSKLİ OHT
GİB < 25 mmHg Tedavi (-)	GİB < 25 mmHg Tedavi (+) → <21 mmHg
GİB > 25 mmHg Tedavi (+) → < 21 mmHg	GİB > 25 mmHg Tedavi (+) → <18 mmHg

PAAG-HEDEF GİB	
GLOKOM HASAR DÜZEYİ (Görme alanı-Optik disk)	HEDEF GİB
HAFİF 	18-20 mmHg
YERLEŞİK 	15-18 mmHg
AĞIR 	<14 mmHg

Risk faktörleri: Her risk faktörü için hedef basıncı %10 daha azalt. Vertikal ç/ç, PPA, ilac koruma

Normal Basınçlı Glokom (NBG)-Hedef Basınç ?
İlk tespit GİB'nin %30 daha aşağısı

Hedef kitlemiz

Bu bilimsel aktivitemiz özellikle glokom ile ilgilenen göz hekimlerinin, göz hastalıkları dalında ihtisas yapan asistanların ve tüm göz uzmanlarının eğitimlerine destek amaçlıdır.

Amacımız

Belirli bir konuda temel bilgilerin yanısıra gelişen tanı tekniklerinin ve yeni tedavi seçeneklerinin ışığında aydınlatıcı, başvuru kaynağı niteliğinde mini kitap dizinlerinin hazırlanması, ve TOD-Net platformunda tüm üyelerin erişimine sunulmasıdır.

Hazırlayanlar

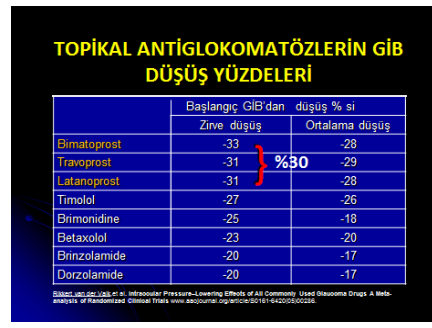
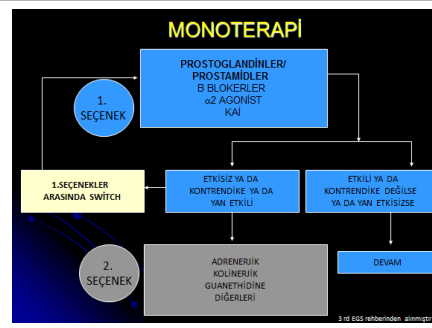
Prof.Dr.Tekin Yaşar, Prof.Dr.Tülay Şimşek, Prof.Dr.Ufuk Elgin ve Prof.Dr.Özcan Ocakoğlu
TOD Glokom Birimi Kitap Hazırlık Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

Glokomda Tıbbi Tedavi:

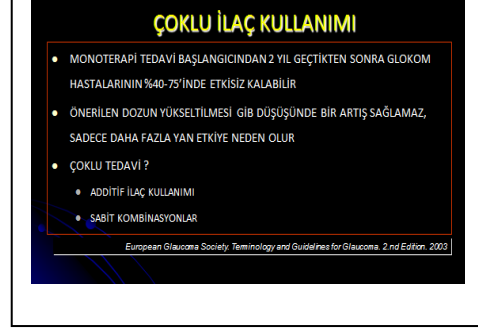
Glokom tedavisi çok büyük oranda topikal damlalar ile tekli ilaç (monoterapi) ya da çoklu ilaç kullanımı tarzında yapılmaktadır. İlaçlar etkilerini humor aköz (HA) yapımını azaltmak ya da HA'ün dışarı akımını arttırmak yoluyla göstermektedir. Glokomda akılcı ilaç kullanımı çok önemlidir. Hedef GİB değerlerine mümkün olan en düşük dozda, en kolay kullanılan ve en az yan etkiye sahip ilaçla ulaşmak ana amaç olmalıdır. Ayrıca glokomun tipi, GİB ve merkezi kornea kalınlık (MCK) değerleri, yaşı ve sistemik durumu gibi faktörler de ilaç seçimi için çok önemli parametrelerdir. Glokomda başlangıç tedavisinde tam bir uzlaşma bulunmamakla birlikte çok büyük bir oranda ilk tedavi yaklaşımı olarak medikal tedavi tercih edilmektedir. Bu konuda Avrupa Glokom Cemiyeti (European Glaucoma Society=EGS) rehberleri önemli ölçüde yardımcı olmaktadır.

Monoterapi

Tıbbi tedaviye genellikle monoterapi (tek ilaç= tek molekül) ile başlanır. Monoterapi ilk seçenek ilaçlar prostaglandin (PG) analogları veya beta blokerlerdir. PG analogları uveoskleral dışa akımı artırarak GİB'i düşürür. Beta blokerler ise hümor aköz yapımını azaltarak etki gösterirler. Beta blokerlerin göze ait istenmeyen etkileri tolere edilebilirken kardiyak ve solunum sistemine ait yan etkileri ciddi olabilir. PG analogları kullanım kolaylığı, sistemik yan etkilerinin az olması ve beta blokerlere eşdeğer ve daha fazla GİB düşürme etkileri nedeniyle tıbbi tedavide ilk adımda en çok tercih edilen ilaç grubudur. PG analoglarının göz etrafında pigmentasyon, orbita yağ dokusunda atrofi, kirpik uzaması, konjonktival hiperemi, iriste renk değişiklikleri gibi sık görülen göze ait yan etkileri vardır.



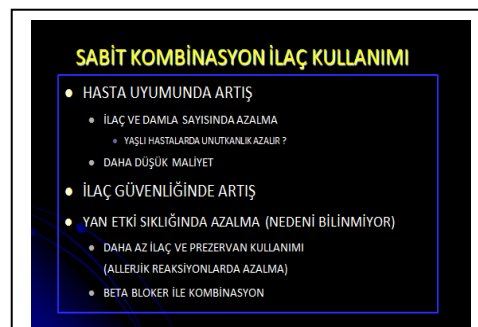
Lokal etkiler	Beta blokerler	Alfa 2 agonist	Prostaglandinler	Topikal KAI	Pilocarpine	Diğerleri
GİB düşüş	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Ortalama GİB	1.2	2.3	2.3	2.3	3.4	2.3
Topikal karbonat	+++	++	+++	+++	+++	+++
Topikal anjiyo	++	+++	++	++	++	++
Prostaglandinler	++	++	++	++	++	++
Konjonktival hiperemi	++	++	++	++	++	++
Hiperflekülden pigmentasyon	++	++	++	++	++	++
İris koyulaşma	++	++	++	++	++	++
Üret	++	++	++	++	++	++
KMO	++	++	++	++	++	++
Kornea edem	++	++	++	++	++	++
İris keratit	++	++	++	++	++	++
İris atrofisi	++	++	++	++	++	++
Sistemik etkiler	++	++	++	++	++	++
İnflamasyon	++	++	++	++	++	++
Topikal pigmentasyon	++	++	++	++	++	++
İnflamasyon	++	++	++	++	++	++
İris atrofisi	++	++	++	++	++	++
Konjonktival hiperemi	++	++	++	++	++	++
İris atrofisi	++	++	++	++	++	++
İris atrofisi	++	++	++	++	++	++
İris atrofisi	++	++	++	++	++	++
İris atrofisi	++	++	++	++	++	++



Çoklu ilaç tedavisi

a-Additif (ekleme) tedavi

Monoterapi ile GİB istenildiği kadar düşmezse etki mekanizması farklı olan bir ilaca geçilir veya kullanılmakta olan ilaca eklenir. İkinci seçenek ilaçlar alfa agonistler ve topikal karbonik anhidraz inhibitörleridir. Alfa agonistler hümor aköz yapımını azaltır aynı zamanda uveoskleral dışa akımı artırır. Karbonik anhidraz inhibitörleri hümor aköz yapımını azaltarak etki gösterirler. Miyotikler trabeküler dışa akımı artırarak etki gösterirler ve özellikle açılı kapanması glokomunda tercih edilirler. Genç hastalarda kaş ağrısı yapabilirler, uzun süreli kullanımda katarakt ve retina yırtığı riski vardır. Alfa agonist ve beta blokerlerin sempatik sistem aktivasyonu nedeniyle geceleri etkinlikleri yetersizdir.



b-Sabit kombinasyon tedavisi

Hastalarda kullanılan şişe sayısı arttıkça ilaca uyum sorunları başlamaktadır. İlaç uyumunu artırmak ve maruz kalınan koruyucu miktarını azaltmak amacıyla sabit kombinasyon içeren ilaçlar geliştirilmiştir. Amaç daha az prezervan madde ile daha etkili glokom tedavisi, iki farklı mekanizmalı glokom ilacının birlikte kullanılması ve kullanım kolaylığı ile hasta uyumunun arttırılmasıdır. Ayrıca fiyat avantajı da bulunmaktadır. Dorzolamid-timolol maleat, brinzolamid- timolol maleat, latanoprost- timolol maleat, travoprost- timolol maleat, bimatoprost- timolol maleat, brimonidin- timolol maleat, ayrıca ülkemizde bulunmayan brimonidin-brinzolamid fiks kombinasyonları mevcuttur.

Genelde primer tedavi olarak tercih edilmemekle beraber, ileri evre glokomlarda ilk tedavi seçeneği olarak da kullanılmaktadır.

Hasta uyumu

Glokom tedavisinin başarılı olması hastanın tedaviye uyumuna bağlıdır. Glokom hastalarının %40'ı eşlik eden sistemik hastalıkları nedeniyle göz dışı ilaçlarda kullanılmaktadır. Çok sayıda ve sıklıkta ilaç kullanımı ve ilaçların görünür yan etkileri tedaviye olan bağlılığı zorlaştırır. Hastanın verilen tedaviye uyumu (komplians) ve devamlılığın (persistans) doğru değerlendirilmesi hasta bakımının iyileştirilmesi için önemlidir. Uyum, hastanın doktoru tarafından verilen tıbbi öneriye uygun davranması, tedavinin devamlılığı ise tedavide geçen toplam süredir. Tedaviye uyumsuz hastaların daha yüksek GİB ve görme alanı kayıplarında artış olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Uyumun iyileştirilmesi, daha düşük GİB, görmenin korunması ve glokomun progresyonunun engellenmesine fayda sağlar.

Yeni ilaçlar:

Rho kinaz (ROCK) inhibitörleri:

Rho kinaz enzimi kasılmayı sağlayan aktin liflerinde fokal adezyon ve sıkı bağlantılar sağlar. Sıkı bağlantının inhibisyonu ile trabeküler vakuoller artar, kısmen siliyer kaslar gevşer. Esas olarak trabeküler, kısmen uveaskleral dışı akım artışı, ayrıca episkleral ven basınç düşmesi ve HA salınım inhibisyonu ile GİB'ni düşürür. Ayrıca nöron koruyucu etkileri mevcuttur. Netarsudil (Rhopressa) bu gruptan olup, yan etkisi konjonktival hiperemi olup latanoprost yakın GİB düşüşü sağlamaktadır. Netarsudil-latanoprost kombinasyonu içeren yeni bir ilaç (Roclatan) latanoprost-Ropressa kombinasyonu olup, latanoprosttan daha fazla GİB düşürdüğü bildirilmektedir. Faz-III çalışmaları devam etmektedir.

Latanoprostene bunod:

Nitrik oksit içeren latanoprost F2-alfa analogudur. Bir yandan PG etkisiyle uveaskleral dışı akım artışına sebep olurken, ilaveten nitrik oksit etkisiyle primer trabekülüm ve Schlemm kanalında relaksasyon ve konvansiyonel dışı akım artışı sağlamaktadır.

Adenozin reseptör agonistleri:

Selektif adenozin 1 reseptör agonistleridir. Trabeküler ağda matriks metalloproteinaz sentezini artırarak hücre yıkımını indükler hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini sağlar ve dışı akım direncini azaltır. Latruncilin B trabeküler ağı hedef alan yeni bir ilaç olup Faz-I çalışmalarında günde 2 kez uygulanmış ve GİB de önemli düşüş sağlanmıştır.

Prostanoid reseptör agonistleri:

PG benzeri etki gösteren ilaçların faz çalışmaları devam etmektedir.

İlaç iletim sistemleri:

Intrakameral yerleştirilen 4-6 hafta etki süreli Bimatoprost, 6 ay etki süreli travoprost implantlar üzerinde Faz III çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca travoprost içeren punktum plağı ve bimatoprost içeren korneal halka bazı ülkelerde kullanılmaktadır

Tıbbi tedavide dikkat edilmesi gereken noktalar:

Üveitik ve neovasküler glokomda özellikle pilokarpin inflamasyonu artıracığından kullanılmamalıdır. PG analoglarının üveitik glokomda kullanımı tartışmalı olmakla birlikte özellikle aktif üveitte kontrendikedir. Yine neovasküler glokomda ve herpetik keratit öyküsü olanlarda da kullanılmaları önerilmez. Normal basınçlı glokomda alfa-2 agonistler ve selektif beta bloker olan betaxolol nöron koruyucu özellikleri nedeniyle tercih edilebilir. Yine topikal ve oral karbonik anhidraz inhibitörlerinin optik sinir başı dolaşımını iyileştirdiği yönündeki yayınlar nedeniyle normal basınçlı glokom ve diğer glokom türlerinde kullanımı önerilir.

Hamilelikte ve emzirme döneminde glokom tedavisi:

Çoğu glokom ilacı C grubunda olduğu için glokomda kullanılmamalıdır. Sadece brimonidin B grubundadır ve 1. trimesterden 3. trimester başlarına dek kullanılabilir. Üçüncü trimester sonlarında ise yeni doğanda santral sinir sistemi depresyonu yapabileceğinden dolayı kullanılmamalıdır. Bu dönemde mecbur kalırsa KAİ kullanılabilir. PG analogları abortus ve erken doğum riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Emziren annelerde ise mümkün olan en düşük konsantrasyon ve dozda beta-bloker ve KAİ kullanılabilir.



Nöroproteksiyon (Nöron koruma)

Glokomda nöroproteksiyonun rolü halen net değildir. Preklinik ve deneysel ilaçların, klinik kullanım aralığının dar olması, yan etkileri ve klinik uygulamalarının eksik olması, bu ilaçların yaygın kullanımını engellemektedir. Memantin çalışmasının faz III aşamasında başarısız bulunarak durdurulması nöroproteksiyonla ilgili çalışmaları olumsuz etkilemiştir. İnsanlarda gösterilmese de hayvan modellerinde brimonidinin nöron koruyucu etkisi ve topikal karbonik anhidraz inhibitörlerinin oküler kan akımını arttırıcı etkileri sebebiyle özellikle bazı normal basınçlı glokom hastalarında ilk tercih sebebi olabilirler.



Alternatif tedavi yaklaşımları

- Düzenli spor, ekzersiz
- Steroid kullanımından kaçınma (mümkün olduğunca)
- Aktif ve pasif sigara içiciliğinden uzak durma
- Besin ve solunum yolu allerjisi varsa kontrol altına alma.
- Uygun vitamin desteği ve çinko alımı, Gingko alkaloidleri
- Yoga

Sonuç:

Glokom tedavisinde temel ilke "varolanı korumak"tır. Tedavi seçeneği olarak GİB düşürücü yöntemler (ilaç, laser, cerrahi) vardır. Tedavi başlanmadan önce her hasta için bir glokom kimliği tespit edilmelidir (oküler hipertansiyon, erken-orta-ileri glokom vs), daha sonra o hasta için özel hedef basınç saptanmalıdır. Hedef GİB değerine ulaşabilmek için genellikle öncelikli ilaç tedavisidir. Glokom ilaçları monoterapi (tek molekül) ya da çoklu tedavi (additif ya da sabit kombinasyon) tarzında uygulanabilir. Tüm ilaçların yan etkisi olduğu bilinmeli, mümkün olan en düşük doz uygulanmalıdır. Hedef basınca ulaşılmış olsa bile zaman zaman yeniden kontroller yapılmalıdır, çünkü hedef GİB dinamik bir değerdir, zamanla değişiklik gerekebilir. Yeni molekül glokom ilaçları, göziçi implant uygulamaları daha etkin ama daha az yan etkili tedavi amaçlamaktadır. Nöron koruma amacı ile günümüzde insanlarda etkisi kanıtlanmış bir ürün yoktur.

Kaynaklar

1. Conlon R, Saheb H, Ahmed IK. Glaucoma treatment trends. Can J Ophthalmol 2017;52(1):114-124.
2. Treatment principles and options. Terminology and guidelines for glaucoma. European glaucoma society 4th edition 2014.
3. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. Lancet 2017 Published online May 31, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31469-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31469-1)
4. Harasymowycz P, Birt C, Gooi P et al. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective. Journal of Ophthalmology 2016;101155/2016/6509809. 21.
5. Bacharach J, Dubiner HB, Levy B, Kopczynski CC, Novack GD. AR-13324-CS202 Study Group. Double-masked, randomized, dose-response study of AR-13324 versus latanoprost in patients with elevated intraocular pressure. Ophthalmology. 2015;122:302-7
6. Schehlein EM, Novack GD, Robin AL. New classes of glaucoma medications. Curr Opin Ophthalmol 2017;28:161-168
7. Sethi HS, Naik M, Gupta VS. Management of glaucoma in pregnancy: risks or choices, a dilemma? Int J Ophthalmol 2016;9(11):1684-1690.
8. Aref AA. Sustained drug delivery for glaucoma: current data and future trends. Curr Opin Ophthalmol 2017, 28:169-174.
9. Konstas AG, Maskaleris G, Gratsonidis S et al.: Compliance and viewpoint of glaucoma patients in Greece. Eye. 2000;14:752- 756.
10. Şatana B. Glokomda Nöron Korunması (derleme) Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2012;5(1):76-82

Kendimizi sınavalım

1. Hedef basınç tespitinde aşağıdakilerden hangisi dikkate alınmaz?
 - a. Hastanın yaşı ve olası yaşam süresi
 - b. Psödoekfoliyasyon varlığı
 - c. Merkezi kornea kalınlığı
 - d. Diabetes mellitus mevcudiyeti
2. Aşağıdakilerden hangisi prostaglandin kullanımı için mutlak kontraendikasyon değildir?
 - a. Geçirilmiş herpes enfeksiyonu
 - b. Psödofaki
 - c. Diyabetik maküler ödem
 - d. Aktif üveit
3. Hangisi sabit kombinasyon ilaç kullanımının avantajıdır?
 - a. Daha az prezervan madde teması
 - b. Farklı mekanizmada ilaçların birlikte kullanımı
 - c. Hasta uyumunun artırılması
 - d. Hepsi
4. Nöroproteksiyon için hangisi söylenebilir?
 - a. Gangliyon hücre hasarında rolü mevcuttur
 - b. İnsan üzerinde etkisi kanıtlanmış nöroprotektan ilaç yoktur
 - c. Memantin nöroprotektif etkisi kanıtlanmamıştır
 - d. Hepsi

Fotoğraf köşemiz



Fotoğraf: Dr. Atilla Bakan
Hisarönü körfezi