

Glokomda Nöroproteksiyon Tedavisinde Yenilikler

New Developments in Neuroprotective Treatments of Glaucoma

Deniz MARANGOZ¹, Ilgaz YALVAÇ²

ÖZ

Bu çalışmada, dünya genelinde önde gelen körlük nedenlerinden olan glokomun nöroprotektif tedavisindeki yeniliklerin derlenmesi amaçlanmıştır. Nöroprotektif ajan araştırmaları kapsamında yönelinen tedavi hedefleri içerisinde glutamat eksitotoksitesinin önlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, mitokondriyal disfonksiyonun modülasyonu, apoptozisin onlenmesi, inflamasyonun ve immün cevabın düzenlenmesi, protein yanlış katlanmasının düzenlenmesi, glial hücre metabolizmasının modülasyonu yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glokom, nöroproteksiyon, apoptosis.

SUMMARY

The aim of this article is to review the recent advances of neuroprotective treatment strategies in glaucoma, which is the leading cause of blindness worldwide. Neuroprotective strategies include prevention of glutamate excitotoxicity, decreasing the level of oxidative stress, modulation of mitochondrial dysfunction, prevention of apoptosis, regulation of inflammatory and immune responses, and modulation of protein misfolding and glial cell metabolism.

Key Words: Glaucoma, neuroprotection, apoptosis.

- 1- M.D. Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
MARANGOZ D., denizmarangoz@gmail.com
- 2- M.D. Professor, Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Istanbul/TURKEY
YALVAC I., byalvac@yeditepe.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 03.09.2015
Kabul Tarihi - Accepted: 07.09.2015
Glo-Kat 2015;10:159-166

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Professor, Ilgaz YALVAC
Gazi Umur Paşa Sokak No: 28 Balmumcu Beşiktaş-İstanbul/TURKEY

Phone: +90 212 211 40 00
E-mail: byalvac@yeditepe.edu.tr

GİRİŞ

Glokom, retina ganglion hücre hasarı, ilerleyici optik sinir hasarı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan görme alanı kaybı ile seyreden bir grup hastalıktan oluşmaktadır. 2020 yılı itibariyle dünya genelinde glokomdan etkilenen kişi sayısının 79.6 milyona ulaşması beklenmekte ve %10 kadar olgunun ise bilateral körlük ile sonuçlanacağı tahmin edilmektedir.¹

Glokomun hasar sürecinde etkili olan birçok faktör bulunmakla birlikte, göz içi basınç (GİB) yüksekliği bilinen en önemli risk faktörüdür. Ancak günümüz klinik pratiğinde mevcut olan GİB düşürücü ajanların kullanımıyla GİB seviyesinde etkin bir düşüş elde edilmesine rağmen glokoma bağlı optik sinir hasarının önlenemediği olgular bulunması nedeniyle nöron koruyucu (nöroprotektif) ajanların geliştirilmesine yönelinmiştir.

APOPTOZİS

Nöroprotektif tedavi kavramı, optik sinir hasarı ve retina ganglion hücre (RGH) apoptozisini önlemeye yönelik etki gösteren tüm girişimleri kapsamaktadır. RGH apoptozisinin intrinsik yolak üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Programlı hücre ölümü (apoptozis) intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki yolak üzerinden gerçekleşmektedir.

İntrinsik yolak, intrasellüler strese sekonder olarak oluşur. Bcl-2 gen ailesi tarafından kontrol edilmektedir ve kaspaz isimli proteazların mitokondriyal fonksiyonlarda değişikliğe yol açması ile gerçekleşmektedir. İlk tetikleyici kaspaz-9'dur. İntrinsik apoptotik yolak temel olarak dört evreden oluşmaktadır.²

Birinci Evre: Gen ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir. Normal genlerin ekspresyonunda azalma (Thy-1, NF-L, Bcl-X, Fem1c, Brn3b ve TrkB reseptörü)³⁻⁵ görülebilmektedir ve klinik önemi henüz bilinmemektedir. Diğer yandan stres cevabında etkili genler (Hsp72, alfa ve beta kristalinler)⁶⁻⁸ ve proapoptotik genlerde (Bim ve Bax) upregülasyon görülmektedir.

İkinci Evre: Kaskadın Bcl-2 ailesine ait moleküllerinin aktivasyonu ile karakterizedir. Bcl-2 ailesi üç alt aileye ayrılmaktadır. Birinci aile, hücre yaşamını destekleyen (Bcl-2 ve Bcl-X), ikinci aile, apoptozise yönelten (proapoptotik; BAX, BAK), üçüncü aile ise sadece BH-3 proteinlere sahip olan

(proapoptotik etkiye sahip olup proapoptotik aileye - BH-3 parçası hariç yapısal olarak benzemeyen) ailedir.⁹ BH-3 parça, Bcl-2 ailesi üyelerinin birbirleriyle etkileşimlerinde önemli role sahiptir. Kaskad aktivasyonunda iki mekanizma olduğu öne sürülmektedir.¹⁰ Direkt modelde, sadece BH-3 proteini olan aile (duyarlaştırıcılar) Bcl-X'e bağlanır ve aktivatör moleküllerin yer değiştirmesini sağlar. Bu aktivatör moleküller (ki onlar da sadece BH-3 protein aile üyeleridir) direkt olarak proapoptotik olan BAX ve BAK'a bağlanırlar. İndirekt model ise sadece BH-3 ailesi üyeleri antiapoptotik proteinlere bağlanarak proapoptotik proteinlere temas ederek duyarsızlaşmalarını önleyerek fonksiyon gördüklerini savunur. Günümüzdeki literatürlerin çoğu indirekt modelin BAX/BAK aktivasyonu üzerinde durmaktadır.

Üçüncü Evre: Tipik özelliği mitokondrinin sürece dahil olmasıdır. Mitokondri disfonksiyonu, glokomdaki RGH ölümünün belirgin özelliğidir. Mitokondri iç membranı boyunca elektrokimyasal gradient kaybı, reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ve sitokrom-c'nin salınımı bunun kanıtıdır. Mitokondrideki değişikliklerin çoğu, özellikle sitokrom-c'nin salınımı proapoptotik protein olan BAX tarafından düzenlenmektedir. Mittag ve ark.,¹³ çalışmasına kadar, BAX'ın RGH apoptotik kaybında önemli rol oynadığı bilinmekle birlikte mitokondrinin sürece dahil olduğu tam anlamıyla gösterilmemişti.^{11,12} Bu çalışmada, kronik GİB yükselmesi modeli oluşturulan sıçanlarda mitokondriyal membran potansiyeli ölçülmüş ve bu değerler geç evre apoptotik hücrelerden ve etkilenmemiş gözlerden elde edilen değerlerle kıyaslanmış ve mitokondriyal membran potansiyelinde etkilenen gözlerde %17.5'lik bir azalma olduğu saptanmıştır. Tatton ve ark ise mitokondri membran potansiyelindeki azalmanın mitokondriyal geçirgenlik artışı nedeniyle olduğunu belirtmiş ve bunun BAX'ın etkisi olduğunu öne sürmüşlerdir.¹⁴ Dış mitokondri membranında por oluşumu sonucunda artan geçirgenlik sonucunda sitokrom-c ve apoptozis başlatıcı faktör gibi apoptotik yolak açısından önemli faktörlerin salınımı meydana gelir.

Dördüncü Evre: Mitokondriden salınan moleküller ile tetiklenen kaspazların ve endonükleazların aktivasyonunun olduğu evredir. İntrinsik yolakta kaspaz aktivasyonu olması için aktive edici bir bileşim olan apoptozomun oluşması gereklidir.

Apoptozomu oluşturan dört faktör; sitokrom c, apoptozis aktive edici faktör 1 (Apaf-1) adenosin trifosfat (ATP) ve prokaspaz-9'dur.¹⁵ Tüm bileşenlerin var olduğu bir ortamda prokaspaz-9, Apaf-1'in etkisiyle aktif form olan kaspaz-9'a dönüşür. Kaspaz-9, kaspaz-3'ü aktive ederek endonükleazların ve diğer kaspazların aktivasyonunu sağlar. Aktif endonükleaz temas ettiği DNA molekülünü sindirir.¹⁶ Bir sonraki aşamada ise apoptozisin belirleyici özelliği olan piknotik nükleus oluşumudur ve uç uridin deoksinükleotidil transferaz dUTP işaretleme (TUNEL: terminal deoxynucleotidyl transferase deoxyuridine triphosphate nick end labeling) yöntemi ile belirlenmektedir. Sonuç olarak kaspazların aktivasyonu hücrenin kendi kendini sindirmesi ile sonuçlanır.¹⁷

Ekstrinsik yolak, ekstrasellüler ligandın hücre yüzeyindeki ölüm reseptörüne bağlanması ile başlatılmaktadır. Mitokondrinin dahil olmadığı bu kaskad, kaspaz-8'in aktivasyonu ile devam etmektedir. Kaspaz-8'in, Bcl-2 gen ailesinden Bid'i tBid olacak şekilde aktiflemesi sayesinde intrinsik yolak da eş zamanlı olarak aktiflenmiş ve bu sayede hücre ölümü süreci hızlandırılmış olur.

Bir ajanın nöroprotektif olarak değerlendirilebilmesi için dört kriter bulunmaktadır.

1. Etken maddenin retinada bir reseptör hedefi olması,
2. Hayvan modellerinde RGH yaşam süresine anlamlı etki sağladığı -nöroprotektif etkisi- gösterilmiş olması,
3. Uygulanan etken madde dozu arka segmentte nöroprotektif etki yaratacak konsantrasyona ulaşabilmeli,
4. Etken maddenin nöroprotektif olduğu klinik çalışmalarla gösterilmelidir.¹⁸

Nöroprotektif tedavi stratejileri içerisinde ise glutamat eksitotoksitesinin önlenmesi, oksidatif stresin azaltılması, mitokondriyal disfonksiyonun düzenlenmesi, inflamasyon ve anormal immün cevabın düzenlenmesi, apoptozisin önlenmesi, protein yanlış katlanması düzenlenmesi ve glial hücre modülasyonu yer almaktadır.¹⁹

Glutamat Reseptör Antagonizması

Glutamat santral sinir sistemindeki ana eksitator nörotransmitterdir ve glokomda yüksek seviyelerde saptanmıştır. Glokoma bağlı RGH hasarının glutamat salınımını başlattığı düşünülmekte ve sinaptik alanda glutamat seviyelerinin artışına bağlı olarak N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde aktivasyon meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak hücre içerisine aşırı miktarda kalsiyum girişi gerçekleşmektedir. Kalsiyumun yüksek seviyeleri fosfolipaz, endonükleaz ve proteazların aktivasyonuna yol açarak apoptotik hücre ölümüne neden olmaktadır.²⁰ Bu doğrultuda, NMDA reseptörleri olası bir tedavi hedefi gibi görünmektedir. Alzheimer ve Parkinson hastalarında kullanılagelen bir NMDA antagonisti olan Memantin ile yapılan hayvan glokom çalışmalarında RGH ölümünü önlemesi açısından olumlu sonuçlar elde edilmiştir.²¹ Ancak Faz-III insan çalışmalarında placebo ile kıyaslandığında anlamlı bir fayda sağladığı gösterilememiştir.²²

Antioksidan Etkili Ajanlar

Hücrelerin reaktif oksijen radikallerinin nötralize edilmesinde yetersiz kalması oksidatif strese neden olmaktadır. Glokoma bağlı RGH ölümünde oksidatif stresin de etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle nöroprotektif ajan arayışında antioksidan etkili moleküller diğer bir çalışma konusunu oluşturmaktadır. Alfa-tokoferol (E vitamini) ile insanlarda yürütülen bir klinik çalışmada görme alanı kaybını önleyebildiği bildirilmiştir.²³ Diğer bir antioksidan ajan olan ginkgo bilobanın serbest radikal temizleyici ve kan akımını artırıcı etkilerinin yanı sıra mitokondriyal metabolizmayı koruyucu etkileri ve RGH yaşam süresini arttırmada olumlu etkileri bildirilmiştir.²⁴ Mitokondri reaktif oksijen radikallerinin düzenlenmesine esas rolü üstlenmektedir. Antioksidan ajanların RGH yaşam süresini uzatma etkileri bulunmakla birlikte birçoğunun mitokondri üzerine etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle mitokondri üzerine seçici olarak etki eden antioksidan moleküllerin araştırmalarına yönelinmiştir. Bu amaçla Koenzim Q10 ile yapılan hayvan çalışmalarında, oksidatif stres²⁵ ve iskemi²⁶ ilişkili hasar sonrasındaki RGH ölümünü önlediği gösterilmiştir. Glokomatöz hasar sürecinde Q10 ile ilgili bildirilmiş bir insan çalışması henüz bulunmamaktadır.

Enerji metabolizmasına etkili bir ajan olan Nikotinamid, elektron transport zincirinde kompleks-1'in substratıdır. PARP (poli-ADP-riboz polimeraz) DNA hasarı ile indüklenen bir nükleer enzimdir ve Nikotinamid, PARP blokleri görevi görmektedir. Akut retinal iskemi/reperfüzyon hasar modelinde uygulanmasının ardından apoptotik cevabı azalttığı gösterilmiştir.²⁷

RHO Kinaz (ROCK) İnhibitörleri

Rho kinaz, bir serin/treonin protein kinaz olup birçok hücrel sinyal yolağında görevlidir. Hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ve hücrenin hareketinden sorumludur. Primer açık açılı glokom olgularının optik sinir başında yüksek RhoA düzeyleri saptandığı bildirilmiştir.²⁸ ROCK inhibitörlerinin, mitokondride ve hücre çekirdeğinde oksidatif stresi azaltarak RGH üzerinde nöroprotektif etkisi ve trabeküler ağ yapısında değişikliğe yol açarak GİB düşürücü etki yarattığı düşünülmektedir.²⁹

İnflamasyon ve İmmün Cevabın Düzenlenmesi

Glokomatöz hasar sürecinde inflamasyon ve anormal immün cevabın tabloya eşlik ettiği bilinmektedir. Bu süreçte, glial hücrelerde aktivasyon ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış gözlenmektedir. TNF-alfa hasarlanmış glial hücrelerden salınmakta ve kendi reseptörüne (TNF-R1) bağlanarak apoptotik RGH ölümüne neden olmaktadır. TNF-alfa inhibisyonu yapan Etanercept'in TNF-alfa ile indüklenen RGH ölümünü önlemede olumlu sonuçları bildirilmiştir.³⁰ TNF-alfa inhibisyonu yapan diğer bir antiinflamatuvar ajan olan Agmatin'in de TNF-alfa ile indüklenen RGH ölümünde önleyici etkisi saptanmıştır.³¹ Ayrıca Agmatin'in, NMDA ve glutamat seviyesinin arttığı bir ortamda hücreleri apoptozisten koruduğu gösterilmiştir.³² Agmatin'in bir diğer etki mekanizması da alfa-2 adrenerjik agonizmadır. Bu etkisi sayesinde hem GİB seviyesini düşürmekte hem de nöroprotektif mekanizmalarla RGH ölümünü önleyici etki yapmaktadır.^{33,34} T hücrelerin pro-inflamatuvar sitokin salınımı üzerindeki etkisi göz önüne alınarak glatiramer asetat (kopolimer-1; cop-1) adı verilen sentetik bir aşı geliştirilmiş olup, T hücre ilişkili immün cevabın zayıflatılması amaçlanmaktadır. FDA (Food and Drug Administration)

tarafından Multipl Skleroz'da (MS) kullanımına onay verilmiş bir ilaçtır. Glutamat seviyesi yükseltilebilir gözlerde T hücre cevabının arttığı ve cop-1 aşısının oküler hipertansiyon rat modelinde RGH ölümünde anlamlı düşüş sağladığı bildirilmiştir.^{35,36}

Apoptozisin önlenmesi

Bcl-2 yollarının aktivasyonu ile apoptozisin önlenmesi ve RGH yaşam süresinin uzatılması amaçlanmaktadır. Bu amaca hizmet ettiği bildirilen bir ajan olan N-β-alanil-5-S-glutatyonyl-3,4 dihidroksifenilalanin (5-S-GAD). 5-S-GAD erişkin et sineğinden elde edilen antibakteriyel özellikleri olan bir maddedir. Protein tirozin kinazların tirozin fosforilasyonunu inhibe ederek etki göstermektedir.³⁷ Protein tirozin kinazları grubunda hormonlar ve büyüme faktörleri bulunmaktadır. NMDA ile indüklenen ve optik sinir travması ile gelişen RGH hasar sürecinde, 5-S-GAD düşük dozlarda (2-20 pmol) antiapoptotik etkili iken yüksek dozlarda (200-2000 pmol) RGH apoptozisini indüklemektedir.³⁸

Prostaglandin E2 (PGE2) Agonizması

PGE2 agonistleri kendi reseptörüne (EP2) bağlandıkları zaman adenilat siklaz aktivasyonu gerçekleşir ve intrasellüler cAMP aktivasyonu sonucu protein kinaz A aktivasyonu ve cAMP'ye cevap veren bağlanma protein (CREB) fosforilasyonu sağlanır. CREB beyinde nöronal plastisitenin ve uzun süreli hafızanın oluşturulmasını, hücre yaşamının devamlılığını ve nöroenezisi sağlamaktadır.³⁹

Alfa-2 Adrenerjik Agonizma

RGH yüzeyinde alfa-2 adrenerjik reseptörler⁴⁰ ve NMDA41 reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler üzerinden insülin ve adrenalın gibi hormonların, serotonin ve glutamat gibi nörotransmitterlerin etkileri modüle olmaktadır. Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin nöroprotektif, analjezik, antiepileptik terapötik etki sağlamada aracılığı bulunmaktadır. Optik sinirde ve retinada hasar oluşturulan hayvan modellerinde, intraperitoneal brimonidin tartar uygulamasının RGH'nin yaşam sürelerinde istatistiksel anlamlı uzama sağladığı gösterilmiştir. Bu etkisini, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör fonksiyonlarını inhibe ederek ve/veya presinaptik glutamat salınımının modülasyonu ile yaptığı ve RGH hücreleri üzerinde koruma sağladığı düşünülmektedir.^{42,43}

Randomize klinik çalışmalarla glokomda nöroprotektif etkisi gösterilmiş olan tek ajan selektif alfa-2 adrenerjik agonist olan Brimonidin'dir.⁴⁴ Bir selektif alfa-2 adrenerjik agonist olarak brimonidin tartratın nöroprotektif etkisini oluşturan olası mekanizmalar, glutamat salınımının, iç retina katmanlarına kalsiyum akımının, RGH'de NMDA reseptör uyarılarının düzenlenmesi ve trofik faktör uyarılarının upregüle olmasıdır^{33,43,45,46} ve siliyer epiteldeki Na⁺-K⁺-ATPaz üzerine etkisi ile aköz hümörün yapımını azaltarak ve trabeküler ağdan dışa akımını kolaylaştırarak sağladığı GİB düşüşü ile nöron koruyucu etkiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bunların yanısıra alfa-2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonunun proapoptotik mitokondriyal sinyalleri⁴⁷ inhibe ettiği ve hücrenin canlılığını sağlayan anti-apoptotik BCL-2 proteini ve temel fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) sentezini arttırarak RGH yaşam süresini arttırdığı düşünülmektedir.⁴⁸

Aviles-Trigueros ve ark.,⁴⁹ yaptığı bir çalışmada akut iskemik hasarı takiben brimonidin tartrat uygulamasının, retinadan superior kollikulusa doğru olan RGH aksonal transportunu koruduğu gösterilmiştir. İntravitreal brimonidin tartrat implantları üzerinde tavşan gözlerinde çalışılmaktadır. Polimer tabanlı bir yapı olarak geliştirilen bu implantlarla oküler toksisite adına yapılan ilk çalışmanın sonuçlarında 3 aya kadar etken maddenin salınımı sağlanmış ve kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir. Ancak bu bir tavşan çalışmasıdır ve aynı etken maddenin insanlarda uygulandığında retina ve diğer oküler dokulara zararlı etkilerinin olabilme ihtimalini göz önünde bulundurmak gerekmektedir.⁵⁰ Nanoparçacık ilaç iletim sistemleri de çalışılmakta olan bir diğer alandır. Grove ve ark'ın çalışmasında direkt olarak optik sinir aksonlarının nöroproteksiyonunu sağlayabilme hipotezi ile kapsül içerisinde tasarlanan nanoparçacık (NP) - brimonidin tartrat molekülünün optik sinir kılıfından geçişi amaçlanmıştır. Böylece ilacın optik sinir aksonlarına ulaşabilen yeni bir ilaç uygulama yolu tanımlanmıştır.⁵¹

Protein Yanlış Katlanmasının Düzenlenmesi

Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda protein agregasyonu görülmekte ve Alzheimer Hastalığı'nda amiloid-beta (A β) peptidi birikimi olmaktadır.

Glokomatöz hasar sürecindeki RGH apoptotik ölümünde de A β birikimi olduğu bildirilmektedir. Glokom modellerinde A β oluşumunu engellemeye yönelik uygulamaların RGH apoptozisini azalttığı görülmektedir.⁵² Buna ek olarak, protein agregasyonunu önleme görevi olduğu düşünülen ısı şok proteinleri (HSP) üzerinde yapılan bir çalışmada, sıçan glokom modelinde HSP-72'nin upregülasyonunun RGH yaşam süresinin artışı ile korelasyon olduğu gösterilmiştir.⁵³

Glial Hücre Modülasyonu

Müller hücreler ve astrositler (makroglial hücreler) RGH ve vasküler yapılar arasındaki ara yüzeyi oluşturan ve hücre homeostazisinde etkili olan glial hücrelerdir. Müller hücreleri aşırı düzeydeki glutamati sinaptik alandan uzaklaştırmaktadır. Makroglial hücreler, transforme edici büyüme hormonu (TGF), siliyer kökenli nörotrofik faktör (CNTF) ve platelet kökenli büyüme hormonu (PDGF) gibi sitokinleri salgılamaktadır.^{54,55} RGH korunmasında bu hücrelerin metabolizmalarının düzenlenmesi olası birer tedavi hedefi gibi görünmektedir. Mikroglia aktivatör inhibitörü etkisi gösteren bir tetrasiklin antibiyotik ajan olan Minosiklin ile sıçan ve farelerde yapılan glokom çalışmasında Minosiklin'in intraperitoneal enjeksiyonlarının RGH yaşam sürelerini uzatıcı etki gösterdiği belirtilmiştir^{56,57} ancak, primat ve insanlarda yapılacak çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Diğer bir potansiyel nöroprotektif ajan, Stephania Tetrandra kökü ekstraktı olan Tetrandrin'in intravitreal enjeksiyonları ile yapılan çalışmada mikroglia aktivasyonunun basılanmasıyla etki göstererek RGH yaşam sürelerinde artış saptandığı belirtilmektedir.^{58,59}

17-beta Estradiol (E2)

E2 en potent insan östrojenidir. Nörotransmitter seviyelerini düzenleyerek, serbest radikalleri temizleme özelliği ile, hücre ölümü sürecindeki kaskadlarda hücrenin yaşamı yönünde etki göstererek, sinaptik plastisiteyi destekleyerek nöroprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir.⁶⁰ E2 içeren göz damlaları ile yapılan bir sıçan glokom çalışmasında E2 ile tedavi edilen grupta RGH apoptozisinde anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir.⁶¹

Eritropoetin (EPO)

EPO, Eritropoezi indüklemesinin yanı sıra reaktif oksijen/nitrojen türlerinin (ROS/RNS) seviyelerini azaltarak, apoptozisi önleyerek, glial hücre aktivitesini düzenleyerek hücre koruyucu etki göstermektedir. Ayrıca makrofajlarda bir transkripsiyon faktörü olan NF-kappa B'yi inhibe ederek TNF-alfa ve NO seviyelerinde azalma sağlamaktadır.⁶² Mikroglial fagositozda esas basamak mikroglial hücrenin apoptozise uğrayacak nöronu tanınmasıdır. Apoptozise uğrayacak nöron hücrelerinin plazma membranının dış zarında fosfatidilserin seviyesi yüksektir. In vitro EPO uygulaması ile mikroglia yüzeyindeki fosfatidilserin reseptör (PSR) düzeyinde azalma meydana gelir ve mikroglia hücrelerinin fagositoz fonksiyonunda sınırlanma meydana gelir.⁶³ In vivo EPO uygulamasının nörodejeneratif hastalıklarda proinflatuar sitokinleri azalttığı bildirilmiş olup bu etkisini reaktif mikroglia hücre düzeyini azaltarak oluşturduğu düşünülmektedir.⁶⁴

Melatonin (N-asetil 5-metoksitriptamin)

Sirkadyen ritmin düzenlenmesinin yanı sıra nörotrofik faktörlerin salınımını uyarması sonucu nöroprotektif etkisi ve mitokondride reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak antioksidan etkisi de bulunmaktadır. Amyotrofik lateral skleroz hastalarında yapılan güvenli doz çalışmasında yüksek dozda (300 mg/gün) melatonin uygulamasının 2 senelik takibinde herhangi bir yan etkiye rastlanmadığı bildirilmiştir.⁶⁵ Literatürde melatoninin nöroprotektif etkisi olduğuna dair bildirilen çok sayıda çalışma sonuçları bulunmaktadır. İskemik retina hayvan modelinde⁶⁶ RGH üzerinde, hipobarik hipoksik hayvan modelinde⁶⁷ serebral doku üzerinde Alzheimer hastalığında⁶⁸ intrahipokampal enjeksiyon sonucu amiloid-beta ilişkili hasara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.

Nörotrofinler ve Kök Hücre Nakli

Nörotrofinler, hücrenin yaşam sinyalinin güçlendirici ve intrinsik apoptozis yolağını baskılayıcı etki göstermektedirler. Glokom sürecinde nörotrofik faktörlerin (beyin kökenli nörotrofik faktör-BDNF ve siliyer kökenli nörotrofik faktör-CNTF) azaldığı saptanmıştır.

Bu faktörlerdeki eksikliğin yerine konulması olası bir tedavi hedefi olarak belirlenmiştir. Bu konuda yapılan Faz-I çalışmalardan birisinde genetiği modifiye edilmiş CNTF sekrete eden retina pigment epitel hücreleri kullanılmıştır.⁶⁹ Nörotrofik faktörleri sentezleyen mezenkimal kök hücrelerin (MKH) nakli ise bu amaçla yapılan diğer bir çalışma konusunu oluşturmaktadır. Kemik iliği kökenli MKH'nin kullanıldığı bir Faz-I klinik çalışma halen yürütülmekte olup, sonuçlarının 2017 yılında elde edilmesi beklenmektedir.⁷⁰

Glokom çok sayıda etkenin dahil olduğu progresif dejeneratif bir hastalık grubudur. GİB düşürücü ajanlar, glokomatöz optik nöropati gelişimini yavaşlatmaktadır. Mevcut GİB düşürücü ajanların yanı sıra, üzerinde çalışılan birçok yeni GİB düşürücü ve nöron koruyucu ajan olmakla birlikte, glokomatöz hasar sürecinde randomize klinik çalışmalarla nöroprotektif etkisi gösterilen tek ajan Brimonidid'dir. Geliştirilmekte olan yeni ajanların hayvan çalışmalarındaki olumlu sonuçlarının, insanlarda yapılacak randomize klinik çalışmalarla güvenlik ve etkinliğinin test edilmesi gerekliliği bulunmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:262-7.
2. Nickells RW. The molecular biology of retinal ganglion cell death: caveats and controversies. *Brain Res Bull.* 2004;62:439-46.
3. Weishaupt JH, Klocker N, Bahr M. Axotomy-induced early down-regulation of POU-IV class transcription factors Brn-3a and Brn-3b in retinal ganglion cells. *J Mol Neurosci.* 2005;26:17-25.
4. Cheng L, Sapieha P, Kittlerova P, et al. TrkB gene transfer protects retinal ganglion cells from axotomy-induced death in vivo. *J Neurosci.* 2002;22:3977-86.
5. Schlamp CL, Thliveris AT, Li Y, et al. Insertion of the beta Geo promoter trap into the Fem1c gene of ROSA3 mice. *Mol Cell Biol.* 2004;24:3794-803.
6. Park KH, Cozier F, Ong OC, et al. Induction of heat shock protein 72 protects retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:1522-30.
7. Farkas RH, Chowes I, Hackam AS, et al. Increased expression of ironregulating genes in monkey and human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:1410-17.
8. Piri N, Song M, Kwong JM, et al. Modulation of alpha and beta crystalline expression in rat retinas with ocular hypertension-induced ganglion cell degeneration. *Brain Res.* 2007;1141:1-9.
9. Adams JM, Cory S: The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene.* 2007;26:1324-37.
10. Levin LA, Geszvain KM. Expression of ceruloplasmin in the retina: induction after optic nerve crush. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:157-63.

11. Libby RT, Li Y, Savinova OV, et al. Susceptibility to neurodegeneration in a glaucoma is modified by Bax gene dosage. *PLoS Genet.* 2005;1:17-26.
12. Li Y, Schlamp CL, Poulsen KP, et al. Bax-dependent and independent pathways of retinal ganglion cell death induced by different damaging stimuli. *Exp Eye Res.* 2000;71:209-13.
13. Mittag TW, Danias J, Pohorenc G, et al. Retinal damage after 3 to 4 months of elevated intraocular pressure in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:3451-59.
14. Tatton WG, Chalmers-Redman RM, Sud A, et al. Maintaining mitochondrial membrane impermeability. An opportunity for new therapy in glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2001;45:277-83.
15. Bao Q, Shi Y. Apoptosome: a platform for the activation of initiator caspases. *Cell Death Differ.* 2007;14:56-65.
16. Slee EA, Adrain C, Martin SJ. Serial killers: ordering caspase activation events in apoptosis. *Cell Death Differ.* 1999;6:1067-74.
17. Levin LA, Albert DM. Retinal ganglion cell death in glaucoma. Chapter 27. *Ocular Disease, Mechanism and Management.* Elsevier-Saunders. 2010;207-13.
18. Wheeler L, Wolde Mussie E, Lai R. Role of alpha-2 agonist in Neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2003;48: 47-51.
19. Kolko M. Present and New Treatment Strategies in the Management of Glaucoma. *The Open Ophthalmology Journal* 2015;9:89-100.
20. Furuya T, Pan Z, Kashiwagi K. Role of retinal glial cell glutamate transporters in retinal ganglion cell survival following stimulation of NMDA receptor. *Curr Eye Res* 2012;37:170-8.
21. Hare W, WoldeMussie E, Lai R, et al. Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:284-9.
22. Glaucoma Research Foundation. <http://www.glaucoma.org/research/memantine-update.php> Erişim Tarihi: 20 Ağustos, 2015.
23. Engin KN, Engin G, Kucuksahin H, et al. Clinical evaluation of the neuroprotective effect of alpha-tocopherol against glaucomatous damage. *J Ophthalmol.* 2007;17:528-33.
24. Cybulska-Heinrich AK, Mozaffarieh M, Flammer J. Ginkgo biloba: an adjuvant therapy for progressive normal and high-tension glaucoma. *Mol Vis* 2012;18:390-402.
25. Nakajima Y, Inokuchi Y, Nishi M, et al. Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo. *Brain Res* 2008;1226:226-33.
26. Russo R, Cavaliere F, Rombolà L, et al. Rational basis for the development of coenzyme Q10 as a neurotherapeutic agent for retinal protection. *Prog Brain Res* 2008;173:575-82.
27. Ji D, Li GY, Osborne NN. Nicotinamide attenuates retinal ischemia and light insults to neurons. *Neurochem Int* 2007; 52:786-98.
28. Goldhagen B, Proia AD, Epstein DL, Rao PV. Elevated levels of RhoA in the optic nerve head of human eyes with glaucoma. *J Glaucoma.* 2012;21:530-8.
29. Yamamoto K, Maruyama K, Himori N, et al. The novel Rho kinase (ROCK) inhibitor K-115: a new candidate drug for neuroprotective treatment in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:7126-36.
30. Roh M, Zhang Y, Murakami Y, et al. Etanercept, a widely used inhibitor of tumor necrosis factor- α (TNF- α), prevents retinal ganglion cell loss in a rat model of glaucoma. *PLoS ONE* 2012;7:40065.
31. Hong S, Park K, Kim CY, Seong GJ. Agmatine inhibits hypoxia induced TNF-alpha release from cultured retinal ganglion cells. *Biocell* 2008;32:201-5.
32. Wang WP, Iyo AH, Miguel-Hidalgo J, Regunathan S, et al. Agmatine protects against cell damage induced by NMDA and glutamate in cultured hippocampal neurons. *Brain Res.* 2006;21:210-6.
33. Dong C-J, Guo Y, Agey P, et al. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49: 4515-22.
34. Hong S, Kim CY, Lee WS, et al. Ocular hypotensive effects of topically administered agmatine in a chronic ocular hypertensive rat model. *Exp Eye Res* 2010;90:97-103.
35. Nilforushan N. Neuroprotection in glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2012;7: 91-3.
36. García E, Silva-García R, Mestre H, et al. Immunization with A91 peptide or copolymer-1 reduces the production of nitric oxide and inducible nitric oxide synthase gene expression after spinal cord injury. *J Neurosci Res* 2012;90:656-63.
37. Leem, J.Y., Park, H.Y., Fukazawa, H., et al. Inhibitory effects of 5-S-GAD on phosphorylation of V-SRC and BCR-ABL tyrosine kinase. *Biol. Pharm. Bull.* 1998;21, :784-5.
38. Koriyama Y, Tanii H, Ohno M, et al. A novel neuroprotective role of a small peptide from flesh fly, 5-S-GAD in the rat retina in vivo. *Brain Res* 2008;1240:1960-2203.
39. Jiang J, Dingleline R. Prostaglandin receptor EP2 in the crosshairs of antiinflammation, anti-cancer, and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34:413-23.
40. Kalapesi FB, Coroneo MT, Hill MA. Human ganglion cells express the alpha-2 adrenergic receptor: relevance to neuroprotection. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:758-63.
41. Sun D, Rait JL, Kalloniatis M. Inner retinal neurons display differential responses to N-methyl-D-aspartate receptor activation. *J Comp Neurol.* 2003;465:38-56.
42. Dong CJ, Guo Y, Agey P, et al. Alpha2 adrenergic modulation of NMDA receptor function as a major mechanism of RGC protection in experimental glaucoma and retinal excitotoxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:4515-22.
43. Liu W, Yuen EY, Allen PB, et al. Adrenergic modulation of NMDA receptors in prefrontal cortex is differentially regulated by RGS proteins and spinophilin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:18338-43.
44. 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;151:671-81.
45. Gao H, Qiao X, Cantor LB, et al. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression by brimonidine in rat retinal ganglion cells. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:797-803.
46. Dong CJ, Guo Y, Wheeler L, et al. Alpha2 adrenergic receptor-mediated modulation of cytosolic Ca⁺⁺ signals at the inner plexiform layer of the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:1410-5.
47. Tatton WG, Chalmers-Redman RM, Sud A, et al. Maintaining mitochondrial membrane impermeability. An opportunity for new therapy in glaucoma? *Surv Ophthalmol.* 2001;45:277-83.
48. Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. Role of alpha-2 agonist in Neuroprotection. *Surv Ophthalmol* 2003;48:47-51.
49. Avilés-Trigueros M, Mayor-Torroglosa S, García-Avilés A, et al. Transient ischemia of the retina results in massive degeneration of the retinotectal projection: long-term neuroprotection with brimonidine. *Exp Neurol.* 2003;184:767-77.
50. Deokule SP, Baffi JZ, Guo Het al. Evaluation of extended release brimonidine intravitreal device in normotensive rabbit eyes. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:344-8.
51. Grove K, Dobish J, Harth E, et al. Trans-meningeal drug delivery to optic nerve ganglion cell axons using a nanoparticle drug delivery system. *Exp Eye Res.* 2014;118:42-5.

52. Guo L, Salt TE, Luong V, et al. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:13444-9.
53. Qing G, Duan X, Jiang Y. Heat shock protein 72 protects retinal ganglion cells in rat model of acute glaucoma. *Yan Ke Xue Bao* 2005;21:163-8.
54. Liu X, Clark AF, Wordinger RJ. Expression of ciliary neurotrophic factor (CNTF) and its tripartite receptor complex by cells of the human optic nerve head. *Mol Vis* 2007;13:758-63.
55. Gris P, Tighe A, Levin D, et al. Transcriptional regulation of scar gene expression in primary astrocytes. *Glia* 2007;55:1145-55.
56. Levkovitch-Verbin H, Kalev-Landoy M, Habot-Wilner Z, et al. Minocycline delays death of retinal ganglion cells in experimental glaucoma and after optic nerve transection. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:520-6.
57. Bosco A, Inman DM, Steele MR, et al. Reduced retina microglial activation and improved optic nerve integrity with minocycline treatment in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:1437-46.
58. Li W, Yang C, Lu J, et al. Tetrandrine protects mouse retinal ganglion cells from ischemic injury. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:327-39.
59. Dang Y, Xu Y, Wu W, et al. Tetrandrine suppresses lipopolysaccharide-induced microglial activation by inhibiting NF-kappa B and ERK signaling pathways in BV2 cells. *PLoS One*. 2014;9:102522.
60. Deschênes MC, Descovich D, Moreau M, et al. Postmenopausal hormone therapy increases retinal blood flow and protects the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2587-600.
61. Prokai-Tatrai K, Xin H, Nguyen V, et al. 17 β -estradiol eye drops protect the retinal ganglion cell layer and preserve visual function in an in vivo model of glaucoma. *Mol Pharm* 2013;10:3253-61.
62. Nairz M, Schroll A, Moschen AR, et al. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor- κ B-inducible immune pathways. *Immunity*. 2011;34:61-74.
63. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K. Erythropoietin fosters both intrinsic and extrinsic neuronal protection through modulation of microglia, Akt1, Bad, and caspase-mediated pathways. *Br J Pharmacol*. 2003;138:1107-18.
64. Hellewell SC, Yan EB, Alwis DS, et al. Erythropoietin improves motor and cognitive deficit, axonal pathology, and neuroinflammation in a combined model of diffuse traumatic brain injury and hypoxia, in association with upregulation of the erythropoietin receptor. *J Neuroinflammation*. 2013;10:156.
65. Weishaupt JH, Bartels C, Pölking E, et al. Reduced oxidative damage in ALS by high-dose enteral melatonin treatment. *J Pineal Res*. 2006;41:313-23.
66. Park SW, Lee HS, Sung MS, et al. The effect of melatonin on retinal ganglion cell survival in ischemic retina. *Chonnam Med J*. 2012;48:116-22.
67. Vornicescu C, Boşca B, Crişan D, et al. Neuroprotective effect of melatonin in experimentally induced hypobaric hypoxia. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54:1097-106.
68. Liu XJ, Yuan L, Yang D, et al. Melatonin protects against amyloid- β -induced impairments of hippocampal LTP and spatial learning in rats. *Synapse*. 2013;67:626-36.
69. Goldberg JL. NT-501 CNTF Implant for Glaucoma: Safety, Neuroprotection and Neuroenhancement. (clinicaltrials.gov #NCT01408472).
70. Retina Associates of South Florida. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS). (clinicaltrials.gov #NCT01920867).