

Normal Basıncılı Glokom

Normal Tension Glaucoma

Tamer TAKMAZ

Geliş Tarihi - Received: 25.08.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 01.10.2015

Glo-Kat Özel Sayı 2016;11:61-70

Yazışma Adresi/Correspondence Adress:

M.D. Associate Professor Tamer TAKMAZ,
Ataturk Training and Research Hospital, Eye
Clinic, Ankara/TURKEY

Phone: +90 505 451 41 16

E-Mail: ttakmaz@gmail.com

ÖZ

Glokom, tipik optik sinir ve görme alanı hasarına yol açan, retina gangliyon hücre kaybıyla karakterize, multifaktöriyel hastalıktır. Normal basıncılı glokom (NBG) tanısı için, hastada optik sinir duyarlılığını gösteren semptom ve işaretler olmalı, başka nedenlerle açıklanamayan karakteristik optik sinir ve görme alanı değişiklikleri bulunmamalı ve Göz içi basıncı (GİB) normal sınırlarda (21 mmHg altında) ölçülmelidir. Hem GİB, hem de vasküler disregülasyon gibi, GİB'ndan bağımsız risk faktörleri NBG patogenezinde önemli bir role sahiptir. Göz içi basıncı, normal sınırlar içinde olsa bile, NBG için majör risk faktörüdür. Tedavi, diğer kronik glokomlarda olduğu gibidir ve ilk adımda GİB düşürülmelidir. Normal basıncılı glokomda görme alanı kaybını önlemek için, ilaçlarla, lazer trabeküloplastiyle veya cerrahi yöntemlerle GİB yaklaşık %30 oranında azaltılmalıdır. Göz içi basıncından bağımsız nöron koruyucu tedaviler, insanlarda etkinliği henüz kanıtlanmamış olsada, GİB hedef düzeyine düşürülmesine rağmen progresyon izlenen NBG olgularında kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, normal basıncılı glokom.

ABSTRACT

Glaucoma is a multifactorial disease characterised by loss of retinal ganglion cells that leads to typical damage of the optic nerve and visual field. Diagnosis of normal tension glaucoma (NTG) depends on symptoms and signs associated with optic nerve vulnerability and absence of other explanations for characteristic optic nerve and visual field changes in patients with normal intraocular pressure (IOP) (IOP under 21 mmHg). Both IOP and IOP-independent risk factors, such as vascular dysregulation, have an important role in the pathogenesis of NTG. Intraocular pressure, even within the normal range, is a major risk factor for NTG. Management is nearly the same as other chronic glaucomas, the first step is to reduce IOP. Intraocular pressure should be reduced by 30% in NTG, with medications, laser trabeculoplasty or surgery to prevent visual field loss. Although IOP-independent neuroprotective treatments have not been proven to be effective in humans yet, they may be used in progressive NTG despite lowering IOP to targeted levels.

Key Words: Glaucoma, normal tension glaucoma.

GİRİŞ

Glokom optik sinirde karakteristik klinik değişiklikler ve fonksiyonel görme alanı bozuklukları ile karakterize progresif bir optik nöropatidir. Tarihsel olarak, artmış göz içi basıncı (GİB) hastalığı olarak tanımlanmıştır ve eğer tedavi edilmezse körlüğe yol açtığı belirtilmiştir. Ancak ilk kez 1857'de von Graefe¹ glokomun, GİB artışı olmadan da gelişebileceğini belirtmiş ve “amaurosis with excavation” olarak tanımlamıştır. Daha sonra değişik isimlerle tanımlanarak yayınlar yapılsada, ilk kez 1980'de Levene² çok sayıda literatür tarayarak yazdığı derlemede “low-tension glaucoma” terminolojisini kullanmıştır ve ancak 20. yüzyıl sonlarında “normal basıncılı glokom, düşük basıncılı glokom” terimi kullanımı yerleşmeye başlamıştır.

Bir hastaya normal basıncılı glokom (NBG) diyebilmek için aşağıda belirtilen koşullar olmalıdır;

- GİB ≤ 21 mmHg olmalıdır.
- İridokorneal açı açık olmalıdır.
- Glokomatöz optik sinir başı hasarı bulguları bulunmalıdır.
- Optik sinir başı değişimine uygun retina sinir lifi tabakası (RSLT) hasarı izlenmelidir.
- İlerleyici glokomatöz görme alanı kaybı bulunmalıdır.
- Sekonder glokom bulguları olmamalıdır.
- Glokoma benzeyen görme alanı (GA) defekti veya optik sinir (OS) hasarı yapacak oküler veya sistemik hastalıklar bulunmamalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik olarak incelendiğinde NBG farklı bir glokom tipimidir ya da basit olarak basıncın normal sınırlar içinde yer aldığı primer açık açılı glokommudur (PAAG) sorusu cevaplanmalıdır. Birçok çalışmada PAAG olarak izlenen olguların ne kadarında basıncın 21 mmHg altında olduğu, tüm PAAG olgularının ne kadarının NBG olduğu değerlendirildiğinde %16.7-94.3 arasında geniş bir yelpazede olduğu ve düşünülen çok daha fazla olduğu görülmüştür.³⁻⁸ Nedeni tam olarak bilinemesede Asyalılarda daha sık görülmektedir.^{5,6}

Bu oran en yüksek olarak “Los Angeles Latino Eye Study”de⁴ %82, “Tajimi Study”de⁵ %92 ve Sangiu Korean Study”de⁶ %94.3 bulunmuştur. Oranın bu kadar yüksek bulunması, glokom hastalarının tahminen %50'sinin tanı alamamasına bağlanmaktadır. Taramaların tek başına GİB ölçülerek yapılması yeterli olmamaktadır.

RİSK FAKTÖRLERİ

Normal basıncılı glokom için önemli risk faktörleri bulunmaktadır.⁹ Olgular PAAG'dakilerden daha yaşlıdır, kadınlarda, bazı ırklarda (Japonlar), aile öyküsü olanlarda, santral kornea kalınlığı ince olanlarda, optik diskte kıymık şeklinde hemorajisi ve miyopisi olanlarda daha sık görülür. Migren ve Raynaud fenomeni gibi anormal vazoregülasyonu olanlarda, özellikle nokturnal kan basıncı düşen sistemik hipertansiyonlularda, obstruktif sleep apne sendromu bulunanlarda, otoantikör düzeyleri yüksek olan ve bazı genetik hastalıkları bulunanlarda daha sıktır.

PATOGENEZ

Normal basıncılı glokom patogenezi esas olarak 2 şekilde, GİB etkisi ile oluşan mekanik veya GİB'ndan bağımsız olarak gelişen vasküler nedenlerle açıklanabilir.¹⁰ Mekanik faktörlerle açıklanan patogenezi, optik sinir başının (OSB) düşük GİB'na bile duyarlı olduğunu, bu düşük GİB değerlerinde bile aksonların sıkıştığını ve öldüğünü, bunun sonucunda da OSB hasarı geliştiğini öngörmektedir. Kişinin GİB değeri hastalığı başlatmaya yetecek düzeydeyse, iskemi, ortograt ve retrograd aksonal transportta kesinti, aşırı serbest radikaller, apoptozis tetiklenmesi ve lamina kribrozanın desteğinde kollaps gibi mekanizmalarla patofizyolojik kaskad başlar. Artmış duyarlılık lamina kribrozadaki yapısal farklılıklarından kaynaklanabilmektedir. Vasküler faktörlere bağlı patogenezi ise OSB'nın yetersiz perfüzyonunun hasara yol açtığı düşünülür. Ortalama oküler perfüzyon basıncı şu şekilde hesaplanabilir; $2/3$ [Diastolik KB+ $1/3$ (Sistolik KB-Diastolik KB)] - GİB. Perfüzyon basıncı çok düştüğünde, optik sinire yeterince kan ulaşmaz ve hasar gelişir.

Optik sinir başı perfüzyonu, oküler perfüzyon basıncı ve vasküler dirence bağlıdır ve artmış vasküler direnç veya azalmış oküler perfüzyon basıncı olan gözlerde, GİB'ndeki küçük artışlar bile OSB hasarına yol açabilmektedir. Araştırmalar vazospazmın vasküler direnci arttırdığını ve bununda Raynaud fenomeni ve migren gibi bazı vazospastik hastalıklarda görülen OSB glokomatöz hasarına yol açtığını bildirmektedir. Vasküler yetersizliğe yol açan karotis hastalıkları her ne kadar oküler perfüzyonu azaltsada, bunun OSB hasarındaki rolü tam olarak belirlenememiştir.¹¹⁻¹⁵

Normal basınçlı glokomun GİB ile ilişkili olduğunu düşündüren çeşitli bulgular mevcuttur. Normalde GİB fluktuasyonu olabilir ve GİB'nin, ölçüm zamanı dışında da (diurnal, nokturnal, ofis saatleri ölçümleri) yüksek olmadığını belirlenmesi gerekmektedir. Yüksek 24-saatlik fluktuasyonlar gözde zarar verici etkiye sahip olabilmektedir.^{10,16} "Collaborative Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS)" çalışmasında¹⁷ GİB'nin %30 azaltılmasının 5 yılda progresyonu %35'ten %12'ye düşürmeside GİB'nin önemini göstermektedir. Ayrıca GİB'nin yüksek olduğu tarafta hasarın daha fazla olması, asimetrik OSB ve GA hasarı izlenmesi, nokturnal, supine, otururken GİB'nin farklılıklar göstermesi ve OSB hasarının gün içi GİB'na göre, farklılığının yüksek olduğu gözlerde daha fazla olması, normal GİB'nin da OSB hasarında rol oynayabildiğini işaret etmektedir.

Göz içi basıncından bağımsız olarak lokal optik sinir veya peripapiller kan akımı anormallikleri (Nokturnal kan basıncı düşüklüğü; oküler perfüzyon basıncı (OPB) ve oküler kan akımında azalma, vasküler disregülasyon, artmış endotelin düzeyi, geçici iskemi, reperfüzyon hasarı, periferik vazospazm, Raynaud fenomeni, migren, myopi, peripapiller atrofi), vasküler hastalıklar (Karotis hastalığı, MI, kolesterol, inflamasyon, vasküler disregülasyon), yapısal olarak zayıf lamina (Kollajen vaskülopati), sistemik hastalıklar (Anormal immünoproteinler, sessiz miyokard infarktüsü, anemiler), nörolojik hastalıklar (serebrospinal değişiklikler), otoimmünite (Isı-şok proteini (HSP), gamma enolaz, glutatyon S transferaz) ve genetik (Optinörin mutasyonu, OPA1 geni, kr 3 polimorfizmi, E50K mutasyonu) hastalığın oluşumunda rol oynayabilir.^{10,18-24}

Sigara, içindeki nikotin nedeniyle, yaygın dolaşım sorunlarına neden olabilir, vasküler direnç artışı ve OSB'nda perfüzyon basıncında azalma ile, NBG'da risk faktörü olarak yer alabilir.

TANI

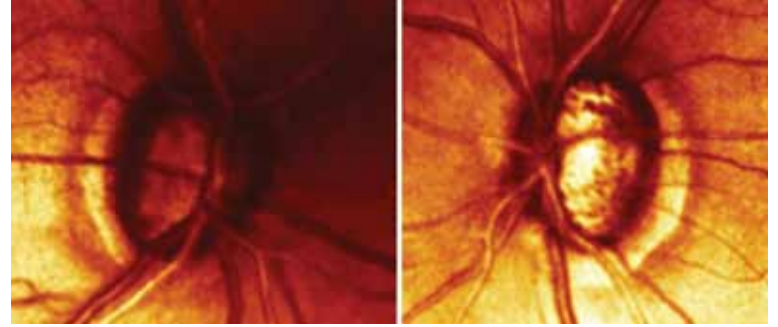
Tanı için iyi bir öykü alınmalı, detaylı oküler muayene (Görme keskinliği, biyomikroskopi, pakimetre, Applanasyon tonometresi, gonyoskopi muayenesini içeren) ve tanısal testler (Görme alanı, optik koherens tomografi (OKT), Heidelberg retina tomografisi (HRT), optik disk görüntüleme, gerektiğinde bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme), provakasyon testleri (Su içme, steroid provakasyon, juguler ven kompresyon gibi) yapılmalıdır.

Öykü: Öykü önemlidir çünkü yukarıda belirtilen birçok sistemik hastalığın varlığı ortaya çıkarılabilir. Sistemik hipertansiyon, hipotansiyon olup olmadığı, olası önceki GİB yüksekliğine neden olabilecek geçirilmiş oküler travma veya inflamasyon, baş ağrısı, bilinç kaybı, çift görme, elde soğukluk hissi, kullanılan ilaçlar (özellikle kortikosteroidler), oküler perfüzyonu etkileyebilecek hastalıklar, nörolojik semptomlar, uyku apneleri, senkop ve anemi gibi bilgiler tanıda yardımcı olabilir. Ailede glokom öyküsü bulunması önemlidir.

Göz İçi Basıncı: Normal basınçlı glokomda bizi uyaracak belirli bir GİB değeri bulunmaz. Ancak NBG diyebilmek için GİB 21 mmHg ve altında olmalıdır, bu değer ise, toplumda normal ve anormal GİB tanımında yer alan dağılıma göre belirlenmiştir (Ortalama±2 Standart Sapma). Göz içi basıncının çok iyi ölçülmesi gerekmektedir. 24 saat GİB değerlendirilmesi ve fluktuasyon (Diurnal, nokturnal, ofis saatlerinde) olup olmadığı, yani GİB'nda, ölçtüğümüz zaman dilimleri dışında yükselme olup olmadığı, belirlenmelidir. Basınç piklerine bakılmalı, en düşük ve en yüksek GİB değerleri kaydedilmelidir. Normal gözlerde bu değer 3-6 mmHg arasındadır ve glokomatöz gözlerde varyasyon artmaktadır. Nokturnal, supine GİB (Artışı, günüçi NBG olanda OS hasarında rol oynayabilir), yatarken, oturken GİB (Farklılığının yüksek olduğu gözlerde görme alanı hasarı fazla) ayrı ayrı değerlendirilmelidir.¹⁰

Santral Kornea Kalınlığı: Normalde, NBG tanımında santral kornea kalınlığı (SKK) yer almaz. Ancak birçok çalışmada NBG'lu gözlerde SKK'nın ince olduğu gösterilmiştir. Ayrıca GİB, SKK'na göre düzeltildiğinde olguların yaklaşık olarak %30'unun yüksek basınçlı glokom (YBG) olduğu görülmektedir. Glokomatöz görme alanı hasarı ve lokalize RSLT defektleri ince SKK olan NBG'lu gözlerde daha fazla izlenmektedir. Bu nedenlerle ayrıca tanıda önemlidir ve progresyonda risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Leung ve ark.,²⁵ NBG progresyonunun değerlendirilebilmesi için "pressure to cornea index"i tanımlamışlardır (PCI=GİB/SKK). Buna göre bu oran normalde; 92 iken, NBG'da; 129, OHT'da; 134 ve HTG'da; 174 olarak bulunmuştur. PCI oranı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Korneanın biyomekanik özellikleri de çok önemlidir. Park ve ark.,²⁶ oküler histerezis değerini, korneal rezistans faktörü ve SKK'nı görme alanında progresif hasar izlenen gözlerde, izlenmeyen gözlerle göre belirgin olarak daha düşük bulmuştur.^{26,27}

Optik Disk: Normal basınçlı glokomda optik diskteki değişiklikler önemlidir.²⁸⁻³¹ Aslında fokal iskemik disk, senil sklerotik disk ve miyopik glokomatöz disk gibi her türlü disk görünümü olabilir. Ancak NBG, PAAG ile kıyaslandığında şu özellikler daha sıktır; nöroretinal rim incedir (Özellikle inferotemporal bölgede daha belirgin, çentiklenme vardır), daha geniş çukurluk ve C/D oranı mevcuttur, peripapiller atrofi (PPA) daha sık izlenmektedir (NBG'da %64, OHT'da %34), diskte kıymık şeklinde kanama ve akkiz optik sinir pitleri görülmektedir (Resim 1).^{30,31} Peripapiller atrofinin, kısa posterior siliyer arterin peripapiller koroid dallarının kaybı sonucunda geliştiği düşünülür. Bu dalların yokluğu veya disfonksiyonu, segmental iske mi ve OSB'nda hasara yol açarak akson kaybı, fokal çentikleşme, çukurlaşma, kazanılmış optik pit ve PPA'ye neden olur. Peripapiller atrofi alanları olanda çukurlaşma daha belirgindir. Akkiz optik pitleri NBG'da sık görülmektedir. Bunların, nöroretinal rim dokusunun fokal kaybı sonucu geliştiği düşünülür ve lamina kribrozada lokalize ekskavasyonlar olarak görülmektedirler.

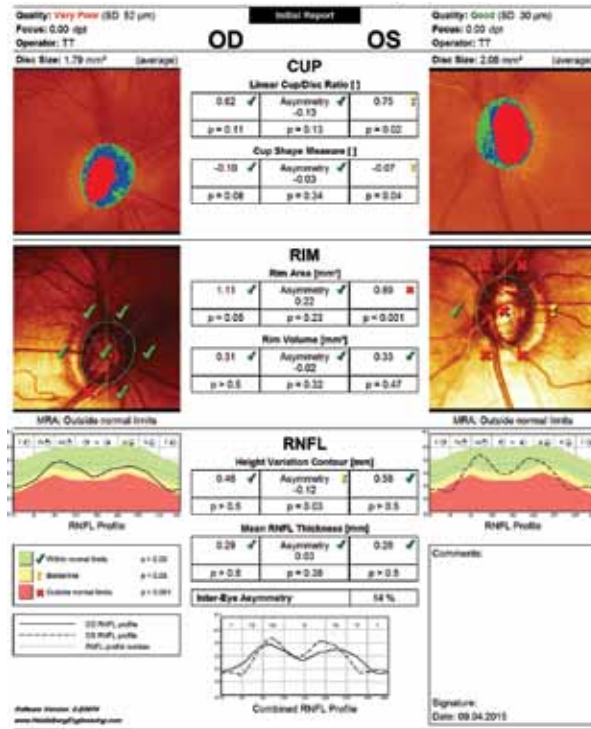


Resim 1: Normal basınçlı glokomu olan bir olgunun her iki optik diski. Nöroretinal rim incelmış, çukurluk/disk oranı artmış ve peripapiller atrofi izlenmektedir.

Optik diskte, peripapiller bölgede kıymık, alev tarzı kanama NBG'da (%33.3) PAAG'a (%17.6) göre daha sık görülür ve kötü prognoz belirtisidir. Genellikle alt kadranda (3:1) lokalizedir, non-glokomatöz nedenlerle oluşmamıştır ancak diğer gözde retina ven dal tıkanıklığı olabilir. Her iki cinstede olabilir, cinsiyet farkı izlenmez. Kanamanın olduğu bölgeyle uyumlu progresif GA defektleri oluşmaktadır. 6-12 ay aralıklarla fundus muayenesi yapılmalı ve stereoskopik optik disk fotoğrafları kaydedilmelidir.^{32,33}

Retina Sinir Lifi Tabakası: Optik koherens tomografi ve Heidelberg retina tomografisi ile RSLT kalınlığı ve optik disk değerlendirilmelidir. NBG'da RSLT daha ince, RSLT kayıpları daha lokalize ve RSLT kalınlığı/disk alanı oranı düşük bulunmaktadır (Resim 2,3).

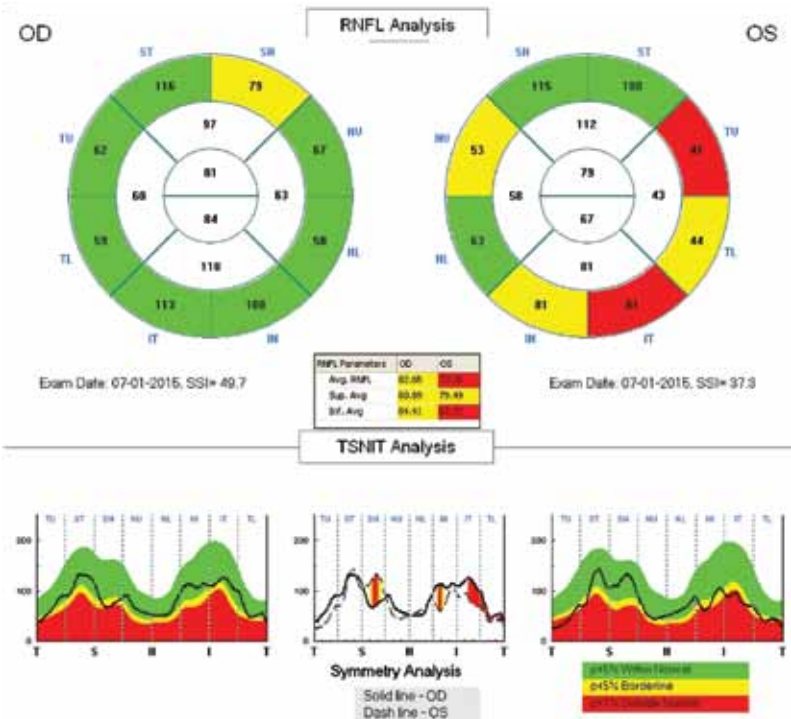
Görme Alanı: Normal basınçlı glokomda kendine özgü GA değişiklikleri izlenmektedir. Görme alanı kayıpları daha derin, daha dik ve daha lokalizedir. Fiksasyonu daha erken tutar ve fiksasyon noktasına daha yakın (merkezi 5°) skotomlar izlenir. Skotomlar sıklıkla horizontal aksın üst kısmında yer almaktadır. Görme alanında PAAG'da sıklıkla gördüğümüz nazal step ve arkuat skotom gibi defektlerde rastlanabilmektedir. (Resim 4) Skotomlar genellikle monokülerdir, aniden oluşur ve yavaş progresyon izlenmektedir. Diskteki çukurluğa göre beklenenden daha az kayıp mevcuttur, optik disk ve görme alanı uyumsuzluğu bulunur.



Resim 2: Aynı olgunun Heidelberg retina tomografisi ile disk ve retina sinir lifi kalınlığının değerlendirilmesi.

Özellikle fiksasyon merkezinde yüksek basınçlı glokoma göre daha fazla skotom bulunmaktadır. İleri olgularda santral 10-2 görme alanı testi yapılabilir ve uyaran büyüklüğü "V" değerinde seçilebilir. Hastalığın takibi ve tedavinin değerlendirilmesinde tekrarlayan GA testleri yapılmalıdır ve test ne kadar sık aralıklarla yapılırsa o kadar iyidir.^{31,34}

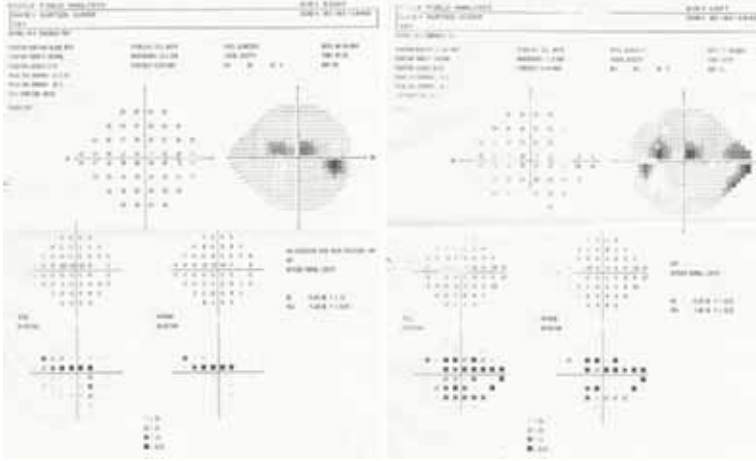
Yüksek ve Normal Basınçlı Glokom Farkları: Normal basınçlı glokom ve YBG, GİB ölçümlerinin farklı olması dışında klinik olarak benzerlik gösterir ve her ikisinde de ilerleyici optik nöropati ve görme alanı progresyonunda kötüleşme izlenir. Ancak her iki durumu birbirinden ayırt etmeye yarayan bazı özellikler mevcuttur ve bunlar şu şekilde özetlenebilir.



Resim 3: Optik koherens tomografi ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık ölçümü. Sol gözde RSLT'nda belirgin incelleme görülmektedir.

Normal basınçlı glokom;

- Kadınlarda daha sık görülür
- Olgular genellikle monokülerdir
- Disk bulguları
 - İnférieur rimde incelleme, çentiklenme
 - Çukurluk alanı ve C/D oranı yüksek
 - Kazanılmış optik pit
 - Kıymık şeklinde disk kanaması
 - Arterioller daralma
 - Peripapiller atrofi sık



Resim 4: Hastanın Humphrey 24-2 görme alanı testinde her iki gözde, fiksasyon noktasına yakın santral skotom izlenmekte, sol gözde ayrıca nazal basamak (step) mevcut.

- Görme alanı değişiklikleri
 - Fiksasyon noktasına yakın (santral 5 derece) GA defektleri
 - Daha derin, dik ve lokalize skotomlar
 - Superior arkuat alan defekti daha sık
 - Ani görme alanı kaybı
 - Fiksasyon noktasının erken tutulumu
 - Alan defektinin yavaş progresyonu
 - Belirgin çukurlaşma ancak santralde lokalize GA defekti
 - Belirgin GİB azaltılmasına rağmen alan defektinde sınırlı duyarlılık

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda daha önce herhangi bir nedenle GİB yükselmiş olan veya günün değişik saatlerinde belirgin olarak farklı GİB değeri içeren göz hastalıkları veya tipik GA değişikliğine neden olabilecek oküler veya sistemik bazı hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Ayırıcı tanı şu şekilde yapılabilir;

1. Yüksek basınçlı glokom (Maskelenmiş)
 - Yanlış GİB ölçümü; İnce kornea, miyopi
 - Değişken GİB (Diurnal, nokturnal)
 - Geçmişte GİB yüksek olması; Kortikosteroid kullanımı, travma, geçirilmiş üveit
 - Tedavi altındaki kronik PAAG
 - İntermitant açılı kapanması glokomu
 - Spontan olarak düzelmiş pigmenter glokom
 - Sistemik ilaç kullanımı
2. Yalancı glokom
 - Geniş fizyolojik çukurluk
 - Doğumsal disk anomalisi (tilte disk, optik disk kolobomu, pit, drusen)
 - Nörolojik lezyonlar
 - Anterior iskemik optik nöropati
 - Progresif RSLT hasarı
 - Retina ven dal oklüzyonu
 - Orbital / intrakraniyal tümör
 - Geçirilmiş optik sinir hastalığı
 - Optik nöropati
 - Retina hastalıkları
 - Optik kanala yakın karotis arter anevrizması

TEDAVİ

Normal basınçlı glokomda GA kaybı eğer fiksasyon noktasını tehdit ediyorsa, disk hemorajisi varsa ve görme alanı veya optik sinir lezyonlarında progresyon görülürse tedavi başlanmalıdır. Ancak tedavi edilmeyen olguların yaklaşık olarak yarısında hiçbir zaman progresyon olmadığının da bilinmesi gerekir. Altta yatan, NBG ile ilişkili olabilen anemi, aritmi, hipotiroidizm, otoimmün hastalıklar, migren baş ağrısı gibi tıbbi durumlarında tanımlanması ve tedavi edilmesi gerekmektedir.¹¹ PAAG tedavisinde GİB düşürmek son derece önemlidir. Ancak NBG'da tek başına GİB'nın düşürülmesi bazı olgularda yeterli olmamakta ve progresyon devam etmektedir. NBG tedavisi iki ana grupta toplanabilir;

1. GİB düşüren tedaviler

- İlaçlar
- Lazer trabeküloplasti
- Cerrahi tedavi

2. Nöron koruyucu tedaviler

Normal basınçlı glokom tedavisi esas olarak GİB'nın düşürülmesine yöneliktir. Göz içi basıncının düşürülmesi görme alanında daha fazla kötüleşmeyi, nöroretinal rimde daha fazla incelmeyi, yani akson kaybı ve retina gangliyon hücre ölümünü azaltmaktadır. "Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study" sonuçlarına göre GİB'nın %30 düşürülmesi progresif görme alanı kaybını azaltmaktadır, ayrıca survival süresi ve analizi, tedavi edilmeyenlere göre belirgin olarak daha iyi bulunmuştur ve uzun dönem progresyon riski %35'den %12'ye düşmektedir.³⁵ Birçok olguda GİB'ı 15 mmHg altına düşürmek yeterlidir. Ancak ileri glokomatöz hasarı olan gözlerde GİB mümkün olduğunca düşürülmeli, 10-12 mmHg'ya hatta daha düşük değerlere inmelidir. NBG prognozunda önemli olan, glokomatöz optik nöropati gelişiminde rol alan birçok faktörde, GİB ile değişik oranlarda etkileşmektedir ve bu nedenle risk faktörleri olanlarda GİB düşürülmesinin yararı izlenmektedir.³⁶

İlaçlar

Antiglokomatöz ilaçlarla GİB düşürülebilir. NBG'da prostaglandin analogları, beta blokörler, alfa 2 agonistler, karbonik anhidraz inhibitörleri ve miyotikler kullanılabilir.³⁷

Prostaglandin analogları birinci sırada kullanılabilir, etkin ve 24 saat GİB kontrolü yapabilen ilaçlardır. Ancak bazı çalışmalarda GİB'nda %20 civarında azalma yaptıkları bununda NBG progresyonunu önlemede yetersiz olabileceği belirtilmektedir. GİB'nda %30 azalma hastaların yaklaşık olarak %10'unda izlenmektedir.³⁷⁻⁴⁰ Kendine özgü yan etkileri mevcuttur.

Beta blokörler yaygın olarak kullanılır ancak tedavi yapılacak hastalarda sistemik hipotansiyon varlığı (Sistolik kan basıncı 100 mmHG' dan düşük) ve bradikardi olup olmadığı (nabız sayısı 50/dk civarında) değerlendirilmelidir,

çünkü bazı olgularda OSB kan akımını azaltarak yarar yerine zarar vermektedirler. Nokturnal etkinlik olmaması ve oküler kan akımının etkilenmesi nedeniyle gece kullanımı konusunda soru işaretleri mevcuttur.⁴¹ Betaksololün GİB düşürücü etkisine ilave olarak, olası kalsiyum kanalı antagonizması ile, retrobulber hemodinamiyi artırarak retina gangliyon hücre dejenerasyonunu önleyebildiği belirtilmektedir.^{42,43}

Alfa 2 agonistlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. GİB düşürücü etkilerinin yanı sıra nöron koruyucu etkileri olduğunda belirtilmiştir bu nedenle önemli bir ilaç grubudur.⁴⁴ "Low-Pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS)" sonucuna göre GİB düşürme oranları benzer olmasına karşın, 30 aylık izlem sonucunda görme alanı progresyonu brimonidin kullananlarda (%9.1) timolol kullananlara (%39.2) göre belirgin olarak daha az bulunmuş ve bu durum brimonidinin nöron koruyucu özelliği olmasına veya timololün nörodestrüktif etkisinin olabileceğine bağlanmıştır.⁴⁵ Ancak uzun dönem toleransı azdır, kötü diürenal GİB kontrolü yapar ve belirgin, şiddetli yan etkileri mevcuttur.

Karbonik anhidraz inhibitörleri kullanılabilir ancak NBG'da GİB'ı yaklaşık olarak %17 düşürmektedirler ve retrobulber hemodinamide değişikliğe neden olmazlar.⁴⁶ Miyotikler, günde 4 kez kullanılması ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle tercih edilmemektedir.

Monoterapi ile GİB'nda %30 ve üzerinde düşüş sağlanamıyorsa yukarıda belirtilen ilaçlar ile kombinasyon tedavisi uygulanabilir.

Lazer Trabeküloplasti

İlaçlar yetersizse, kullanılamıyorsa argon veya selektif lazer trabeküloplasti yapılabilir.⁴⁷ Argon lazer trabeküloplasti (ALT) ile nokturnal GİB'da azaltılabilmektedir. Etkinlikte tek bir ilaca benzer etki gösterir. "The Normal-Tension Glaucoma Study Group (NTGS)" ile ALT'nin %7 hastada GİB'ı %30 düşürdüğü bildirilmiştir.⁴⁷ Ancak "the Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT)" çalışmasında sınırlı etkisi olduğu belirtilmiştir, GİB 15 mmHg altında ise kombine betaksolol ve ALT'nin belirgin GİB düşürücü etkisi olmadığı bildirilmiştir.⁴⁸

Değişik çalışmalarda GİB'ni 2-9 mmHg düşürdüğü ve GİB'nda %13-35 azalmaya yol açtığı bildirilmektedir. Bu nedenlerle lazer trabeküloplasti NBG'da tercih edilen bir yöntem değildir.⁴⁸⁻⁵⁰ Lazer trabeküloplastinin maksimum medikal tedavi ve filtran cerrahi arasında bir basamakta yer alabileceği belirtilmektedir.³⁷

Cerrahi Tedavi

Tolere edilen maksimum medikasyona rağmen progresyonu devam eden olgularda GİB cerrahi olarak düşürülebilir. "The Normal-Tension Glaucoma Study Group" sonuçlarına göre %30 GİB düşüşü sağlayabilmek için hastaların %43'ünde trabekülektomi gerekmiştir.⁴⁷ Glokom ameliyatı sonuçları ve etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Göz içi basıncı cerrahi ile etkili bir şekilde düşürülebilir. Normal basıncılı glokom için daha düşük postoperatif GİB planlanacağından trabekülektomi, tüp uygulamasına göre daha uygun bir yöntemdir. Ancak antimetabolit kullanımı, katarakt oluşumu ve olası komplikasyonlar nedeniyle, NBG için ameliyat kararı vermede ve uygulamada daha dikkatli olmak gerekir. Hedef GİB daha düşük olduğundan NBG'da oküler hipotoni ve bununla ilişkili komplikasyonlara daha sık rastlanılmaktadır. Ameliyatların görme alanındaki olası yararları genellikle katarakt oluşana kadar sürmektedir. GİB'ni düşürmenin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için katarakt tedavi edilmeli ve sonrasında progresyon olup olmadığı izlenmelidir. Non-penetrant derin sklerektomi veya diğer yeni geliştirilen minimal invazif cerrahi yöntemleri ile, komplikasyon oranlarının daha az olduğu etkin glokom cerrahi yöntemleri NBG'un cerrahi tedavisinde yer alabilirler.⁵¹⁻⁵⁵

Nöron Koruyucu Tedaviler

Normal basıncılı glokomda GİB ile ilişkisi olmayan nöron koruyucu tedavilerde (NKT) uygulanabilir. NBG'lu olguların önemli bir oranında GİB etkin olarak düşürülmesine karşın progresyon devam etmektedir ve bu nedenle tedavi GİB düşürmeden bağımsız olarak nöron koruyucu tedavilere doğru kaymaktadır. Ancak NKT'nin glokomun tedavisindeki yeri hala tartışmalıdır.

Bazı hayvan çalışmaları glokomdaki retina gangliyon hücre ölümünün nekrotik değil apoptotik olduğunu göstermektedir, bu nedenle retina gangliyon hücresi apoptozisi ile ilişkili olabilecek her türlü biyokimyasal etkileşimlere yönelik ilaçlar tedavi amacıyla denenmektedir. NKT oldukça geniş bir spektrumda olup çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Ancak NBG'da henüz hiçbirisi kesin ve tam olarak etkili değildir. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan bazıları şunlardır; memantin, nörotrofik faktörler, antiapoptotik ajanlar, nitrik oksit sentez antagonistleri, alfa 2 reseptör antagonistleri, beta blokerler, immunomodülatör ve aşılama, geranilaseton (HSP70 sentezi azaltır), kalsiyum kanal ve anjiyotensin blokerleri, gen tedavileri, HMG-koenzim A, ginkgo biloba, kök hücre tedavileri, biyoenerjetikler, alternatif tedaviler ve antioksidanlar. N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri.⁵⁶⁻⁶⁰

Glutamat retinada esansiyel bir nörotransmitter olsada, patolojik olarak arttığı zaman eksitotoksikite yapmakta ve retina gangliyon hücre ölümüne yol açmaktadır.⁵⁷ Memantin, N-metil-D-aspartat kanal blokeridir ve Alzheimer hastalığı ve vasküler demansta kullanılan etkin bir nöroprotektif ajandır. Ancak randomize kontrollü glokom çalışmasında etkinliği gösterilememiştir.⁵⁸ Bu konuda araştırmayı yapan Allergan, Inc. Faz 3 çalışmaları sonucunda ilacın plaseboya üstünlüğü olmaması nedeniyle çalışmayı erken sonlandırmıştır.

Kalsiyum kanal blokerleri üzerinde durulan diğer önemli nöroproteksiyon yapan ilaçlar olup sistemik hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Kalsiyumun hücre içine girişi apoptozise eşlik etmektedir. Nifedipin, nimodipine ve verapamilin kalsiyumun retina gangliyon hücre içine akışını inhibe ederek veya kan akımını arttırarak nöroproteksiyon yaptığı belirtilmektedir.⁵⁶ Bu gruptaki ilaçlar kullanıldığında optik sinir başı kan akımını arttırır, orbital vasküler direnç azalır, optik disk, koroid, retina kan akımı artar, damarların rezistans indeksi azalır, kontrast duyarlılık, GA performansı ve renk görme artar.⁵⁶ Ancak bu ilaçlar kan basıncını da düşürdüğünden perfüzyon basıncını azaltarak iskemiye arttırabilmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, NBG sanıldığı kadar nadir değildir, ancak çoğu zaman fark edilmemektedir. Patogenezinde birçok teori öne sürülmüştür ve GİB'ndan bağımsız bazı mekanizmalar, örneğin vasküler disregülasyon, önemli rol almaktadır. Karakteristik optik disk ve görme alanı bulguları mevcut olup, diğer glokom türlerine kıyasla daha yavaş progresyon göstermektedir. Hastaların yarısında ise progresyon izlenmemektedir. Yalancı ve yüksek basınçlı glokomdan ayırımını yapmak, birlikte olabileceği sistemik hastalıkları ekarte etmek gerekir. Tanı ve progresyon takibi için hastalar sık aralıklarla, uzun süre takip edilmeli ve görme alanı, RSLT'nı değerlendiren testler yapılmalıdır. "Collaborative Normal Tension Glaucoma Study" sonuçlarına göre GİB'ını %30 düşürmek en iyi tedavidir ancak patogenezini düşündüğümüzde GİB'ın düşürmenin yanı sıra nöron koruyucu tedavide uygulanabilmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Von Graefe A. Amaurose mit sehnerven excavation. Arch Ophthalmol. 1857;3:484-7.
2. Levene RZ. Low-tension glaucoma: A critical review and new material. Surv Ophthalmol. 1980;24:621-63.
3. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:59-62.
4. Jiang X, Varma R, Wu S, et al; Los Angeles Latino Eye Study Group. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2012;119:2245-53.
5. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, et al; Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. Ophthalmology. 2004;111:1641-1648.
6. Kim JH, Kang SY, Kim NR, et al. Prevalence and characteristics of glaucoma among Korean adults. Korean J Ophthalmol. 2011;25:110-5.
7. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. Am J Epidemiol. 1991;134:1102-10.
8. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, et al. Factors associated with undiagnosed open-angle glaucoma: the Thessaloniki Eye Study. Am J Ophthalmol. 2008;145:327-35.
9. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. For the collaborative normal-tension glaucoma study group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 2001;131:699-708.
10. Quaranta L, Katsanos A, Russo A, et al. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. Surv Ophthalmol. 2013;58:26-41.
11. Song BJ, Caprioli J. New directions in the treatment of normal tension glaucoma. Indian J Ophthalmol. 2014;62:529-37.
12. Chung HS, Harris A, Kagemann L, et al. Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. Br J Ophthalmol. 1999;83:466-9.
13. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: Clinical trial and epidemiological findings. Curr Opin Ophthalmol. 2009;20:73-8.
14. Mroczkowska S, Ekart A, Sung V, et al. Coexistence of macro- and micro-vascular abnormalities in newly diagnosed normal tension glaucoma patients. Acta Ophthalmol. 2012;90:553-9.
15. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. Ophthalmologica. 2002;216:180-4.
16. Leidl MC, Choi CJ, Syed ZA, et al. Intraocular pressure fluctuation and glaucoma progression: what do we know? Br J Ophthalmol. 2014;98:1315-9.
17. Collaborative normal-tension glaucoma study group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol. 1988;126:487-97.
18. He Z, Vingrys AJ, Armitage JA, et al. The role of blood pressure in glaucoma. Clin Exp Optom. 2011;94:133-49.
19. Charlson ME, Gustavo de Moraes C, Link A, et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. Ophthalmology. 2014;121:2004-12.
20. Jaggi GP, Miller NR, Flammer J, et al. Optic nerve sheath diameter in normal-tension glaucoma patients. Br J Ophthalmol. 2012;96:53-6.
21. Faridi O, Park SC, Liebmann JM, et al. Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome. Clin Exp Ophthalmol. 2012;40:408-19.
22. Klein BEK, Klein R, Knudtson MD. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: The Beaver Dam Eye Study. Br J Ophthalmol. 2005;89:284-7.
23. Wierzbowska J, Wierzbowski R, Stankiewicz A, et al. Cardiac autonomic dysfunction in patients with normal tension glaucoma: 24-h heart rate and blood pressure variability analysis. Br J Ophthalmol. 2012;96:624-8.
24. Costa VP, Arcieri ES, Harris A. Blood pressure and glaucoma. Br J Ophthalmol. 2009;93:1276-82.
25. Leung DY, Iliev ME, Chan P, et al. Pressure-cornea-vascular index (PCVI) for predicting disease progression in normal tension glaucoma. Br J Ophthalmol. 2011;95:1106-10.
26. Park JH, Jun RM, Choi K. Significance of corneal biomechanical properties in patients with progressive normal-tension glaucoma. Br J Ophthalmol. 2015;99:746-51.
27. Grise-Dulac A, Saad A, Abitbol O, et al. Assessment of corneal biomechanical properties in normal tension glaucoma and comparison with open-angle glaucoma, ocular hypertension, and normal eyes. J Glaucoma. 2012;21:486-9.

28. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, et al. Comparative optic disc analysis in normal pressure glaucoma, primary open-angle glaucoma, and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 1996;103:2105-13.
29. Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of the optic nerve head in high-and low-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1145-9.
30. Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, et al. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:707-14.
31. Nduaguba C, Ugurlu S, Caprioli J. Acquired pits of the optic nerve in glaucoma: Prevalence and associated visual field loss. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:273-7.
32. Soares AS, Artes PH, Andreou P, et al. Factors associated with optic disc hemorrhages in glaucoma. *Ophthalmology*. 2004;111:1653-7.
33. Diehl DL, Quigley HA, Miller NR, et al. Prevalence and significance of optic disc hemorrhage in a longitudinal study of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:545-50.
34. De Moraes CG, Liebmann JM, Liebmann CA, et al. Visual field progression outcomes in glaucoma subtypes. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:288-93.
35. Collaborative normal-tension glaucoma study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1988;126:498-505.
36. Anderson DR, Drance SM, Schultzer M. Collaborative normal-tension glaucoma study group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:820-9.
37. Philip FJH, Kitazawa Y. Medical treatment of normal tension glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:116-24.
38. Ang GS, Kersey JP, Shepstone L, et al. The effect of travoprost on daytime intraocular pressure in normal tension glaucoma: a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1129-33.
39. Ang A, Reddy MA, Shepstone L, et al. Long term effect of latanoprost on intraocular pressure in normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:630-4.
40. Gulati V, Fan S, Zhao M, et al. Diurnal and nocturnal variations in aqueous humor dynamics of patients with ocular hypertension undergoing medical therapy. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:677-84.
41. Hayreh SS, Podhajsky P, Zimmerman MB. Beta-blocker eyedrops and nocturnal arterial hypotension. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:301-19.
42. Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, et al. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;120:168-75.
43. Yu DY, Su EN, Cringle SJ. Systemic and ocular vascular roles of the antiglaucoma agents beta-adrenergic antagonists and Ca²⁺ entry blockers. *Surv Ophthalmol*. 1999;43:214-22.
44. Saylor M, McLoon HK, Harrison AR, et al. Experimental and clinical evidence for brimonidine as an optic nerve and retinal neuroprotective agent: An evidence-based review. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:402-6.
45. 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.
46. Harris A, Arend O, Chung HS, et al. A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2000;107:430-4.
47. Schulzer M. The Normal-Tension Glaucoma Study Group. Intraocular pressure reduction in normal tension glaucoma patients. *Ophthalmology*. 1992;99:1468-70.
48. Heijl A, Leske MC, Hyman L, et al. Intraocular pressure reduction with a fixed treatment protocol in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:749-54.
49. Lee AC, Mosaed S, Weinreb RN, et al. Effect of laser trabeculoplasty on nocturnal intraocular pressure in medically treated glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2007;114:666-70.
50. Nagar M, Luhishi E, Shah N. Intraocular pressure control and fluctuation: The effect of treatment with selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:497-501.
51. Membrey WL, Bunce C, Poinosawmy DP, et al. Glaucoma surgery with or without adjunctive antiproliferatives in normal tension glaucoma: 2 visual field progression. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:696-701.
52. De Jong N, Greve EL, Hoyng PF, et al. Results of a filtering procedure in low tension glaucoma. *Int Ophthalmol*. 1989;13:131-8.
53. Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:314-26.
54. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al; Tube versus Trabeculectomy Study Group. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy Study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol*. 153:789-803.
55. Lachkar Y, Neverauskiene J, Jeanteur-Lunel MN, et al. Nonpenetrating deep sclerectomy: A 6-year retrospective study. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14:26-33.
56. Luksch A, Rainer G, Koyuncu D, et al. Effect of nimodipine on ocular blood flow and colour contrast sensitivity in patients with normal tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:21-5.
57. Martin KR, Levkovitch-Verbin H, Valenta D, et al. Retinal glutamate transporter changes in experimental glaucoma and after optic nerve transection in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2236-43.
58. Osborne NN. Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:450-4.
59. Owen CG, Carey IM, Shah S, et al. Hypotensive medications, statins and the risk of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:3524-30.
60. Mozaffarieh M, Grieshaber MC, Orgul S, et al. The potential value of natural antioxidative treatment in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:479-505.