



T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM OLGULARINDA  
SABİT KOMBİNASYON LATANOPROST-  
TİMOLOL MALEAT İLE MONOTERAPİ  
LATANOPROST-TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Esra YERDELEN AKDEMİR**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF.DR. KIVANÇ GÜNGÖR**

**NİSAN-2009**

**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM OLGULARINDA  
SABİT KOMBİNASYON LATANOPROST -  
TİMOLOL MALEAT İLE MONOTERAPİ  
LATANOPROST-TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Esra YERDELEN AKDEMİR**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF.DR. KIVANÇ GÜNGÖR**

**NİSAN-2009**

## I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde emekleri olan değerli hocalarım fakültemiz Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necdet A. Bekir, Prof. Dr. Kıvanç Güngör, Doç. Dr. İbrahim Erbağcı, Yrd.Doç.Dr Oğuzhan Saygılı'ya, istatistik hesaplamalarında bana yardımcı olan Halk Sağlığı Anabilim Dalından Dr. Meltem Akın'a, katkılarını esirgemeyen tüm mesai arkadaşlarıma, tez çalışmam süresince yanımda olan eşim Togay Akdemir ve sabrı için oğlum Cevat Eren'e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra YERDELEN AKDEMİR

Gaziantep, 2009

## II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLolar.....	VII
ŞEKİLLER.....	VIII
RESİMLER.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Ön Kamara Sıvısının Fizyolojisi.....	4
2.2. Glokomda Tanı Yöntemleri.....	5
2.2.1. Göz İçi Basıncı Ölçümü.....	5
2.2.2.Gonyoskopi.....	8
2.2.3. Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifleri İnceleme Yöntemleri.....	10
2.2.4. Görme Alanı.....	11
2.3. Diğer Glokom Tanı Yöntemleri.....	12
2.3.1. Optik Koherens Tomografi (OCT).....	12
2.3.2. Retina Tomografisi.....	12
2.3.3. Elektoretinografi (ERG).....	12
2.3.3.1. Patern (desen) ERG.....	13
2.3.3.2. Fokal ERG.....	13
2.3.3.3. Multifokal ERG (mfERG).....	13

2.4. Glokomun Sınıflaması.....	13
2.5. Primer Açık Açılı Glokom.....	18
2.5.1. Primer Açık Açılı Glokomun Patofizyolojisi.....	19
2.5.2. Optik Sinir Değişiklikleri .....	20
2.5.3. Primer Açık Açılı Glokomda Klinik Belirti ve Bulgular .....	21
2.5.4. Ayırıcı Tanı.....	22
2.5.5. Primer Açık Açılı Glokomda Tedavi.....	23
2.5.5.1 Medikal Tedavi.....	24
2.5.5.1.1. Glokomda Kullanılan Sabit Kombine İlaçlar.....	28
2.5.5.2. Laser Trabekuloplasti.....	28
2.5.5.3. İnsizyonel Cerrahi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR.....	47

#### IV. ÖZET

### PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM OLGULARINDA SABİT KOMBİNASYON LATANOPROST-TİMOLOL MALEAT İLE MONOTERAPİ- LATANOPROST TEDAVİ- ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Esra YERDELEN AKDEMİR

Uzmanlık Tezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kıvanç GÜNGÖR

Nisan 2009, 55 Sayfa

Ağustos 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran, primer açık açılı glokom tanısı almış 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Otuz hastaya latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu (birinci grup), 30'una latanoprost %0.005 monoterapisi (ikinci grup) başlandı. Hastaların tedavi öncesinde görme keskinliği, Goldmann üç aynalı lensi ile açı muayenesi, Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, ultrasonik pakimetri ile korneal kalınlık ölçümü, Octopus 900 otomatik perimetrisi ile görme alanı ölçümü yapıldı. Hastalar 10. gün, 1. ay, 3. ay ve 4. ay olmak üzere dört kere kontrole çağrıldı. Her kontrollerinde görme muayenesi, göz içi basıncı ölçümü tekrarlandı. İzlem süresi sonunda korneal kalınlık ve görme alanı muayenesi tekrarlandı. Latanoprost%0.005-timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu (LTSK) alan hastalarda, latanoprost %0.005 monoterapisi alan hastalara göre istatistiki olarak anlamlı fark bulunmasa da, klinik gözlemlerimiz LTSK kullanan hastaların göz içi basınçlarının daha düşük olduğunu gösteriyordu. Göz içi basıncındaki günlük dalgalanmayı değerlendirmek için, 3.ayda sabah 08:00 akşam 18:00 arasında beş ölçüm yaptık. Birinci grupta diurnal ritm istatistiki olarak anlamlıydı.

Her iki grupta da başlangıç ve tedavi sonrası görme alanı ölçümleri değerlendirildi. Birinci grupta başlangıçta MD  $2.40 \pm 1.93$  dB, dördüncü ayın sonunda  $1.27 \pm 1.04$  dB olarak bulundu. Sonuç istatistiki olarak anlamlıydı. İkinci grupta ise başlangıçta MD  $3.50 \pm 2.01$  dB 4. ayın sonunda  $3.05 \pm 2.45$  dB olarak bulundu. Bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Her iki grupta da en sık yanma, batma, kızarıklık gibi yan etkiler görüldü. Görme bulanıklığı veya herhangi bir sistemik yan etki görülmedi. Her iki grupta 4. ayın sonunda korneal kalınlıkta bir miktar azalma tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu, göz içi basıncını daha etkin bir şekilde düşürmesi, görme alanı üzerine olumlu etkileri, gün içi dalgalanmanın çok az olması, hastaların tedaviye uyumunun iyi olması, yan etkilerinin az olması sebebiyle, primer açık açılı glokom hastalarında tercih edilebilir bir ilaçtır.

**Anahtar Kelimeler:** Latanoprost, Timolol Maleat, Sabit Kombinasyon, Glokom

## V. ABSTRACT

### EVALUATING THE EFFICACY OF FIX COMBINATION OF LATANOPROST - TIMOLOL MALEATE WITH LATANOPROST MONOTHERAPY IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA CASES

Dr. Esra YERDELEN AKDEMİR

Residency thesis, Department of Ophthalmology

Supervisor: Kıvanç GÜNGÖR, M.D. Professor

April-2009, 55 Pages

Sixty primary open angle glaucoma (POAG) patients who have admitted to department of ophthalmology, medical faculty, Gaziantep University through the period between August 2008-January2009 has been included the study. 30 patients have been applied latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fix combination( the first group) and 30 of them have been applied latanoprost 0.005% monotherapy (the second group). Before the treatment, visual acuity examination, gonioscopic examination with Goldmann three mirror lens, intraocular pressure examination with Goldmann applanation tonometer, corneal thickness exam with ultrasonic pachimetry, visual field exam with Octopus-900 perimeter have done. The patients have been called for four times; on the tenth day, first month, third month and forth month. In every visit, visual examination and intraocular pressure measurement have repeated. The end of the observation time corneal thickness measurement and visual field exam have repeated. Although any statistically significant difference hasn't be found between two groups, our clinical observations showed that the patients who was applied latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fix combination (LTFC) had lower intraocular pressure (IOP).

To evaluate the diurnal rhythm, we have done five IOP measurement between 08:00 a.m and 18:00 p.m on the third month. The diurnal rhythm was statistically significant for the first group.

For both of the groups the visual field examination has done before and after the treatment. For the first group the MD was  $2.40 \pm 1.93$  dB on the begining and  $1.27 \pm 1.04$  dB at the end of the forth month. This result was statistically significant. For the second group the begining value was  $3.50 \pm 2.01$ dB and at the end of the tretment process it was found as  $3.05 \pm 2.45$  dB. This result was not statistically significant.

The most frequent adverse effects were burning, irritation, hyperemia for both of the groups. Visual blurring and any systemic adverse effect have not be seen.

At the end of the forth month the central corneal thickness was decreased a little for both of the groups. But the difference was not statistically significant.

The latanoprost 0.005%-timolol maleate 0.5% fix combination is a preferable antiglaucomatous agent for the primary open angle glaucoma for its IOP control, positive effects on visuel field, minimum daily fluctutation, the patients' conformity and little adverse effects.

**Key words:** Latanoprost, Timolol Maleat, Fix Combination, Glaucoma

## VI. KISALTMALAR

- GİB** : Göz içi basıncı
- PAAG** : Primer açık açılı glokom
- MD** : Mean deviation (ortalama sapma)
- SKK** : Santral kornea kalınlığı
- LTSK** : Latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu
- OCT** : Optik coherence tomografy (Optik koherens tomografi)
- HRT** : Heidelberg retinal tomografi
- CPSD** : Corrected patern standart deviation



**VII. TABLOLAR**

**Tablo 1.** LTSK kullanan hastaların demografik özellikleri

**Tablo 2.** Latanoprost kullanan hastaların demografik özellikleri

**Tablo 3.** LTSK kullanan hastalarda GİB dağılımı

**Tablo 4.** Latanoprost kullanan hastalarda GİB dağılımı

**Tablo 5.** LTSK kullanan hastalarda 3. ay Gün İçi GİB Dalgalanmaları

**Tablo 6.** Latanoprost kullanan hastalarda 3. ay Gün İçi GİB Dalgalanmaları

**Tablo 7.** LTSK kullanan hastalarda yan etki dağılımı

**Tablo 8.** Latanoprost kullanan hastalarda yan etki dağılımı

## VIII. ŞEKİLLER

Şekil 1. Santral Kornea Kalınlıkları

Şekil 2. Aylara Göre GİB Dalgalanmaları Grafiği

Şekil 3. Aylara Göre GİB Dağılımı

Şekil 4. 3. Ay Gün İçi GİB Dalgalanma Grafiği

## IX. RESİMLER

**Resim 1.** Applanasyon tonometrisi

**Resim 2.** Görme Alanı

**Resim 3.** Latanoprost molekülü

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer açık açılı glokom (PAAG) genellikle bilateral, kronik ve yavaş ilerleyen bir optik nöropatidir. Göz içi basıncı 21 mmHg üzerinde olup, açık bir ön kamara açısı ile tipik glokomatöz görme alanı defektleri ve optik sinir başı harabiyeti ile karakterizedir. Kırk yaşından sonra sinsi bir seyirle başlar ve en sık görülen glokom tipidir.

Yüksek göz içi basıncının (GİB), glokomatöz optik nöropatinin başlıca sebebi olduğu ve GİB kontrolünün, hastalığın progresyonu üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bilinmektedir. PAAG tedavisinin ana amacı göz içi basıncını olabildiğince düşürmektir. Bundan başka ideal tedavinin şunları kapsamaması gerekmektedir:

- 1-Okuler kan akımını artırmalı
- 2-Nöron koruyucu olmalı
- 3-Lokal ve sistemik yan etki hiç veya az olmalı
- 4-Hasta uyumu olmalı

Göz içi basıncını düşürmek için günümüzde birçok antiglokomatöz ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında beta blokerler, sempatomimetikler, miotik ajanlar prostoglandin türevleri yer almaktadır. Bunlara ek olarak sistemik olarak kullanılan hiperozmotik ajanlarda mevcuttur. İlk kez 1863 yılında Argyl Robertson ve Von Graefe' nin miotik etkili extre elde etmesi ile başlayan tıbbi tedavide gelişme günümüze kadar devam etmektedir.  $\beta$ -blokörler bu amaçla kullanılan ilk ilaçlar olmuşlardır.

Timolol maleat bir  $\beta$ -blokör ajan olup hümör aköz yapımını azaltarak göz içi basıncını düşürür. Prostoglandin analogları da günümüzde göz içi basıncını azaltmak amacı ile ilk tercih ilaçlar haline gelmişlerdir. Prostoglandin analoglarından latanoprost üveoskleral dışı akımı arttırarak göz içi basıncını azaltır.

Monoterapi ile kontrol altına alınamayan glokom hastalarında tedaviye genellikle ikinci bir antiglokomatöz ilaç eklenir. Günümüz glokom tedavisinde gerek damla sayısını azaltarak hasta uyumunu arttırmak; gerekse koruyucu maddelerin göze zararlarından kaçınmak amacı ile sabit kombine ilaçlardan da yararlanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan biri olan Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu (LTSK) göz içi basıncını etkin bir şekilde azaltmakta ve gün içi basınç dalgalanmalarını da kontrol altında tutmaktadır. Glokom tedavisinde asıl amaç göz içi basıncını etkin bir şekilde azaltarak görme fonksiyonunun korunmasıdır. Bu da en iyi görme alanı testi ile takip edilir. Ayrıca santral kornea kalınlığının değerlendirilmesi, göz içi basıncının doğru saptanması, kullanılan ilacın güvenilirliği ve kornea gibi ön segment yapılarına etkisinin anlaşılması açısından önemlidir.

Biz çalışmamızda, 40 yaş üstü primer açık açılı glokomu olup daha önceden latanoprost tedavisi alan hastalarla, latanoprost % 0.005 - timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu alan hastaların göz içi basınçları ve görme alanı sonuçlarını, gün içinde meydana gelen GİB dalgalanmasını ,okuler ve sistemik yan etkilerini incelemeye çalıştık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Glokom, optik sinir başında çukurlaşmaya yol açan, retina ganglion hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, özel görme alanı kayıpları oluşturan, tedavi edilmediği zaman optik atrofi yaparak görme kaybına neden olan ve özel bir optik nöropati meydana getiren kompleks bir göz hastalığıdır (1).

Glokom insidansı yaşla artar. Beyaz ırkta 40'lı yaşlarda yıllık insidans 0.08/1000 iken 80'li yaşlarda bu oran 1.46/1000'a çıkmaktadır (2).

Glokomla ilgili ilk genetik bilgiler 1842'de Benedict tarafından 'iki kız kardeşte görülen glokom' olarak bildirilmiştir (3). Körlük nedenleri arasında ilk üç sırada yer alan bu hastalığın aynı ailede birden fazla kişide görülmesi, göz içi basıncı ile optik sinir başı arasındaki ilişki, glokomun kalıtsal özelliklerine olan ilgiyi arttırmıştır. Gelişen moleküler genetik çalışmaları sayesinde glokom genetiği alanındaki araştırmalar hız kazanmıştır.

Glokomun tanı ve takibinde göz içi basıncı ölçümünün büyük önemi vardır. Nitekim göz içi basıncı halen glokomatöz hasar gelişiminde en önemli risk faktörüdür (4). Glokomatöz hasara yol açan göz içi basıncı değeri hastadan hastaya değişkenlik gösterir. Glokomatöz optik atrofisinin nedeni hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu konuda çeşitli teoriler ortaya atılmıştır:

**Mekanik teori:** İlk defa 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılan bu teoride yüksek GİB skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrozanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Lamina kribrozada delikler üst ve alt kutuplarda daha geniştir. Buradan geniş çaplı sinir lifleri geçer. Bu bölgede kollajen doku desteğinin daha az olması lamina kribrozanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına sebep olur. Bu distorsiyon lateral genikulat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye neden olur (5).

**İskemik teori:** Glokomatöz hasarın her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmaması ve GİB'nın düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi GİB dışında bazı diğer faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

GİB'na bağlı olmayan başlıca faktörler; optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, vasküler direnç, sistemik hipotansiyon ve diğer faktörlerdir (6).

**Apoptozis (programlı hücre ölümü):** Hücrenin genetik programlama sonucu intiharıdır. Hücre içinde oluşan endonükleazların kendi DNA'sını yok etmesi sonucu hücre ölür ve komşu hücreler tarafından fagosite edilir. Embriyonda retina ganglion hücreleri aksonlardan iki kat daha fazladır. Fetusda apoptozis sonucu sayı yarıya iner. Doğumdan sonra sinir büyüme faktöründeki azalma nöronda apoptozis başlamasına neden olur. Retina ganglion hücrelerinin büyüme faktörü korpus genikülatum lateraleden gelen nörotrofik faktördür. Bu faktörün lamina kribroza düzeyinde bloke olması ve düzeyinin düşük olması apoptozisi başlatır.

### 2.1.Ön Kamara Sıvısının Fizyolojisi

Hümör aköz, silyer cisim tarafından yapılmaktadır. Ön kamara sıvısının üretiminde silyer cisim üzerindeki silyer prosesler ana rolü oynamaktadırlar. Silyer prosesler başlıca üç temel yapıdan oluşmaktadırlar;

- a)Dış kısım---Dışta pigmentli, içte pigmentsiz olmak üzere çift katlı epitel tabakası
- b)Orta kısım---Stroma
- c)İç kısım---Kapiller vasküler ağ tabakası

Pigmentsiz hücreler birbirine çok sıkı bağlantılarla bağlanmışlardır. Bu bağlantılar kan-aköz bariyerinin bir kısmını oluşturur ve silyer stromadan arka kamaraya serbest diffüzyonu önlerler (7).

Ön kamara sıvısı birbirini izleyen ultrafiltrasyon ve aktif sekresyon olmak üzere başlıca iki aşamada oluşmaktadır:

Önce kanın plazma kısmı silyer uzantıların ince kapiller duvarı boyunca stromaya doğru pasif ultrafiltrasyona uğrar. Daha sonra silyer cismin pigmentsiz epitel katmanındaki hücrelerden Na-K ATPaz pompası eşliğinde aktif sekresyonla arka kamaraya doğru Na akışı gerçekleşir. HCO<sub>3</sub> ve Cl gibi negatif elektrik yüklü iyonlar da

Na'u takip ederek arka kamaraya taşınırlar. Bundan dolayı arka kamarada güçlü bir ozmotik kuvvet oluşur. Oluşan bu ozmotik etki arka kamaraya doğru sıvı akışına neden olur (8).

Hümör aköz ön kamarayı, dolayısıyla gözü; % 80 trabeküler ve % 20 uveoskleral olmak üzere iki ana yolla terk etmektedir. Trabeküler ağ tek yönlü valv gibi çalışır. Sıvının dışa akımına izin verirken ters yönde geçişini önlemektedir. Uveaskleral yolda ise drene olan sıvı, ön kamaradan suprasilyer ve suprakoroidal boşluğa geçer ve oradan sklera boyunca gözü terk eder (9).

## 2.2. Glokomda Tanı Yöntemleri

### 2.2.1. Göz İçi Basıncı Ölçümü

Göz içi basıncı ölçümüne tonometri, bu amaç için kullanılan cihazlara tonometre denir. Üç tip tonometri yöntemi vardır:

- İndentasyon( çökertme)
- Aplanasyon( düzleştirme)
- Nonkontakt ( temassız)

#### a) İndentasyon

En çok bilineni Schiötz tonometrisidir. İndentasyon tonometrisinde en büyük hata kaynağı oküler rijidite değişiklikleridir. Yüksek oküler rijiditeli durumlarda (yüksek hipermetropi, nanofalmi gibi) göz içi basıncı hatalı olarak yüksek, düşük rijiditeli durumlarda (yüksek myopi, myotik tedavisi, retina dekolman cerrahisi, göz içi gaz verilimi gibi) ise hatalı olarak düşük tespit edilmektedirler (10-11).

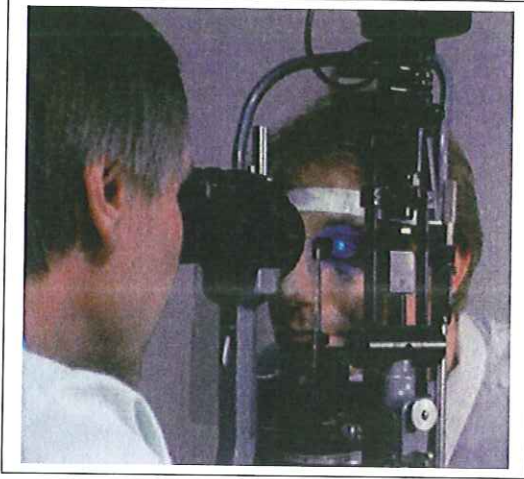
#### b) Aplanasyon

Prototipi Goldmann tonometrisidir (Resim 1). Goldmann aplanasyon tonometrisi Impert-Fick kuralı üzerine kuruludur. Bu eşitlik ,  $W=P \times A$  dır.

(W=dış kuvvet, P=küre içi basınca eşit düzlem yapacak kuvvet, A=dış kuvvetle düzleşen alan)



İnce kornealılarda hatalı olarak düşük, kalın kornealılarda ise yüksek GİB değerleri elde edilebilir (kornea kalınlık artışı ödeme bağlı ise GİB hatalı olarak düşük okunabilir) (12,13).



Resim 1. Applanasyon tonometrisi

### c ) Non kontakt tonometri

En önemli avantajı göze temas etmeksizin göz tansiyonunu ölçmesidir. Otuz mmHg üstündeki basınç değerlerinde genellikle hatalı olarak düşük ölçüm yapılabilmektedir.

### Göz İçi Basıncı Üzerine Etkili faktörler

**-Genetik:** Genel popülasyonda GİB poligenik, multifaktöryel olarak genetik etkinin altındadır. Optik sinir başı morfolojisi, kardeşlere ve ebeveynlere benzerlik gösterir. Tek yumurta ikizlerindeki bulgular bunu destekler. GİB, birinci dereceden akrabalar arasında kalıtsal özellikler gösterir. Glokomlu ailelerin göz içi basıncı değerleri, topluma göre daha yüksektir.

**-Yaş:** GİB değeri 20-40 yaş arasında çan eğrisi şeklinde olup yaş ilerledikçe bu eğim yüksek GİB değerine doğru kayar. Bu genellikle yaş ile GİB arasında pozitif bağımsız bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Bu değişim yaş ile hümmör aközün dışı akım kolaylığında azalma ile açıklanabilir. Yine Barbados çalışma grubunda 40-49 yaş grubuna göre 70 yaş grubunda GİB artışı 2.5 kat daha fazla olarak saptanmıştır (14).

**-Cinsiyet:** GİB değerlerinde 20-40 yaş grubunda her iki cins arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Daha ileri yaş grubunda ortalama GİB değeri kadınlarda menapozla bağlı olarak biraz daha yüksek olma eğilimindedir.

**-Cinsiyet:** GİB değerlerinde 20-40 yaş grubunda her iki cins arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Daha ileri yaş grubunda ortalama GİB değeri kadınlarda menapoza bağlı olarak biraz daha yüksek olma eğilimindedir.

**-Refraksiyon:** Gözün ön-arka eksen uzunluğu ve myopi ile GİB arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur. Myopi ile PAAG arasında da pozitif bir ilişki olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir.

**-İrk:** GİB dağılımında oldukça az rol oynasalar da siyah ırkta ortalama GİB değerinin beyaz ırka göre daha yüksek olduğu ve PAAG oluşumunun siyah ırkta beyaz ırka göre 5 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15).

**-Postural değişimler:** Oturma veya yatma pozisyonunu göre GİB 0.3-6.0 mmHg arasında değişir. Episkleral venöz basıncın artışına bağlı olarak yatar pozisyonda GİB değeri daha yüksektir. Yine glokomlu olgularda postural GİB değişimleri daha büyük değerlere ulaşmaktadır.

**-Egzersiz:** Aktivitenin tipine bağlı olarak egzersiz GİB’da artışa veya azalmaya neden olmaktadır. Koşma veya bisiklet ile yapılan uzun süreli egzersizler sonucunda GİB’nın azaldığı, egzersizin bitiminden sonra 45 dakika-2 saat arasında bir zaman dilimi sonrasında tekrar yükseldiği saptanmıştır. Bunun nedeni serum ozmolaritesinde artış ve metabolik asidozistir (16). Diğer taraftan halter gibi sporlar Valsalva manevrasına bağlı olarak gelişen episkleral venöz basınç artışı sonucunda GİB artışına neden olur.

**-Sistemik hipertansiyon:** Şimdiye kadar yapılan bazı çalışmalarda sistemik hipertansiyon ile GİB arasında bir bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. Barbados çalışma grubunda yüksek GİB ile hipertansiyon arasında nonlineer pozitif bir ilişki saptanmıştır (17).

**-Hormonal faktörler:** GİB, ACTH, glukokortikoidler ve büyüme hormonuna bağlı olarak artarken, progesteron, östrojen, koryonik gonodotropin hormonlarına bağlı olarak azalır. Akromegali olgularında da GİB yüksek olarak saptanırken bu değişim santral kornea kalınlığının artışına bağlıdır.

**-Çevresel faktörler:** Soğuk hava ile temas episkleral basıncın düşmesine bağlı olarak GİB’ da düşmeye yol açar.

**-İlaçlar ve yiyecekler:** Alkol kullanımı, antidiüretik hormon salınımı ile ilişkili olarak GİB 'da azalmaya yol açar. Kafein ve sigara kısa süreli GİB artışına neden olur.

### **Santral Kornea Kalınlığı ve Göz İçi Basıncı**

GİB'nın doğru olarak ölçülebilmesi glokom tanı ve tedavisinin en önemli basamaklarından birisidir. Goldmann aplanasyon tonometresi GİB ölçümünde kullanılan altın standartta bir alettir. Fakat 3.06 mm' lik santral kornea bölgesini düzleştirme yöntemi ile yapılan bu ölçümler santral kornea kalınlığından (SKK) önemli oranda etkilenmektedir. İnce kornea düşük GİB ölçümüne neden olarak olabilecek glokom tanısını geciktirirken, kalın kornea yüksek ölçüme sebep olarak gereksiz tedaviye neden olabilir. Ehlers ve ark. (18) normal SKK 552 mikron olarak kabul edildiğinde bu değerden 70 mikron kadar olan her sapma için 5 mmHg' lık bir düzeltme yapılmasını önermektedir. Oküler hipertansiyon çalışma grubunun sonuçlarında SKK bir risk faktörü olarak belirlenmiş olup ince korneası olan grubun kalın kornealı gruba göre PAAG oluşturma yönünde bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (19). SKK'nın aplanasyonda yanlış ölçümlere yol açabildiği, her 100 mikronluk artışın göz içi basıncında 2 ila 7.5 mmHg fazla değer ölçülmesine yol açabileceği gösterilmiştir (20).

Kornea ödemi sırasında SKK artmasına karşın, ödemli korneanın daha kolay düzleşebilmesi nedeni ile GİB normalden daha düşük ölçülür. Bu olgularda GİB'nın Tono-Pen veya Pnömotonometre ile ölçülmesi daha sağlıklı sonuç verecektir.

### **2.2.2. Gonyoskopi**

Gonyoskopi göz muayene yöntemleri içinde en önemlilerinden birisidir. Bu muayene yöntemi ile ön kamara açısındaki yapıların topografik incelemesi yapılabilmektedir.

Gonyoskopi ile irisin yapışma seviyesi, periferik iris profili, ön kamara açısı genişliği, trabeküler pigmentasyonun düzeyi ve iridotrabeküler ilişkiler, örneğin sineşiler-

yapışıklıklar incelenebilmektedir. Ayrıca glokomun sınıflaması, uygun tedavinin seçilmesi ve prognoz için gonyoskopiye gereksinim duyulmaktadır.

Direkt gonyoskopi için Koeppe, Swan-Jacob veya Barkan lensleri, ışık kaynağı ve stereoskopik görüntü temin eden mikroskop kullanılır. İndirekt gonyoskopi, Goldmann, Zeiss ya da benzer bir lens kullanılarak biyomikroskop eşliğinde yapılır.

Ön kamara açısı içinde önden arkaya doğru 4 temel yapı ayırt edilmektedir.

**1-Schwalbe hattı:** Bu yapı descement zarının periferik sonlanmasıdır.

**2-Trabekülum:** Bu süngerimsi doku aköz dış akımının esas yolunu oluşturur.

**3-Sklara mahmuzu:** Skleranın iç yapısında dairesel liflerin izdüşümü tarafından oluşturulur.

**4-Siliyer cisim bandı:** Sklara mahmuzunun hemen arkasında yerleşmektedir.

Ön kamara açısının değerlendirilmesinde, dolayısıyla glokomun sınıflandırmasında değişik derecelendirme sistemleri kullanılır. En sık kullanılanlar arasında Schei, Schaeffer ve Spaeth derecelendirme sistemleri sayılabilir:

**-Schei sistemi:** Açık elemanlarının görülebilirliğini esas alarak, iris kökü ve siliyer cisim bandının dahi rahatça görülebildiği geniş açıdan başlayarak sadece Schwalbe hattının görülebildiği kapalı açığa (grade 4) doğru sınıflandırma yapar (21).

**-Schaeffer sistemi:** Açık genişliğini kapanabilirlik olasılığına göre kapanması imkansız açılardan (grade 4 ve grade 3) başlayarak kısmen ya da tamamen kapalı açığa (grade 0) kadar açı genişliğini derece olarak sıralar. Bu sistem günümüzde en çok kullanılan sistem olup genellikle Romen rakamları ile açı genişliği ifade edilmektedir (22).

Grade 4(35-45°): Siliyer band dahil tüm açı oluşumları görülüyor. Kapanma olanaksız.

Grade 3(20-35°): Sklara mahmuzu dahil hepsi görülüyor. Kapanma olanaksız.

Grade 2(20°): Schwalbe çizgisi, trabeküler sistem görülüyor, sklara mahmuzu görülemiyor. Kapanma olasılığı çok az.

Grade 1 (10°): Schwalbe çizgisi görülebiliyor. Kapanma olasılığı yüksek.

Grade 0 (0°): Hiçbir oluşum görülemiyor. Açık kapalı.

-**Spaeth sınıflandırması:** Açının 3 komponenti vardır. a) açı girintisinin açısal genişliği (0 ile 40 derece arası) b) periferik irisin görünümü (dik,düz yada eğimli) c) iris kökünün yapışma yeri.

Ayrıca saat 12 hizasına açı pigmentasyonu da 0 ila 4+ arasında sıralanmıştır. Bu sistemde normal açı 30-40 derecelik bir genişliğe sahip olup, periferik iris görünümü düzgün ve iris kökü yerleşimi siliyer cisim bandındadır (23).

### 2.2.3. Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifleri İnceleme Yöntemleri

Optik sinir başının ve retina sinir liflerinin incelenmesi için çok çeşitli yöntemler mevcuttur. Klinik olarak en değerli yöntem direkt ve indirekt oftalmoskopidir. Heildelberg retinal tomografi (HRT) optik diskin 3 boyutlu görüntüsünü oluşturup çeşitli değişkenleri normal popülasyondan oluşturulan veri tabanı ile karşılaştırarak optik diskteki normalden farklı olan değişimleri analiz etmektedir. Diğer yandan retina sinir lifleri incelemesinde tarayıcı laser polarimetri ve optikal koherent tomografi (OCT) en sık kullanılan yöntemlerdir (24).

Glokom tanısını koymak ve tedaviye başlamak için optik sinir başının görünümünün değerlendirilmesi önemlidir. Normal popülasyonun % 96'sında iki göz arasındaki vertikal çukur/disk oranı farkı; 0.2 ya da daha azdır. Yine normal popülasyonun % 5'inden azında çukur/disk oranı 0.65'den büyüktür. İki göz arasındaki çukur/disk oranı farklılığının görme alanı kaybıyla ilişkisi vardır (25).

Glokomda optik sinirdeki en önemli değişiklikler retina ganglion hücrelerinin atrofisine bağlı optik diskin soluklaşması, fizyolojik çukurluğun genişlemesi, papilladan çıkan damarların dirsek yapmaları ve nazale doğru itilmeleridir.

Glokoma ait diğer optik disk bulguları ise şunlardır:

- a. Çukurluk kenarında çentiklenme (notching)
- b. Disk hemorajisi
- c. Sinir lifi tabakasında kayıp
- d. Görünür lamina kribroza
- e. Peripapiller atrofi
- f. Nöroretinal sırtta incelme

#### 2.2.4. Görme Alanı

Görme alanı, karanlık denizindeki görme adası olarak tanımlanmıştır. Ada, foveaya uyan santral keskin bir pik noktası ve eğimli kısımlara sahiptir. Görme alanı üstte 60°, nazalde 65°, altta 75° ve temporalde 109° lik açılara sahiptir. Pik noktası en fazla duyarlılığın olduğu ve bu nedenle en zayıf uyarıların bile görülebildiği noktadır. Bu adanın kenarlarında ise ışık duyarlılığı daha azdır ve karanlık adaptasyonunda fovea perifere göre daha az duyarlıdır (26).

Görme alanı testinin prensibi, sabit olarak aydınlatılmış bir zemin üzerinde bir uyarının görülebilmesi için gerekli olan en az ışık miktarının (ayırteci ışık eşiği) tespitidir. Retina duyarlılığı ayırıcı ışık enerjisinin tersidir, yani retina yerleşiminde eşik değeri düşük ise bu o bölgedeki yüksek duyarlılığı, tersi ise düşük duyarlılığı gösterecektir.

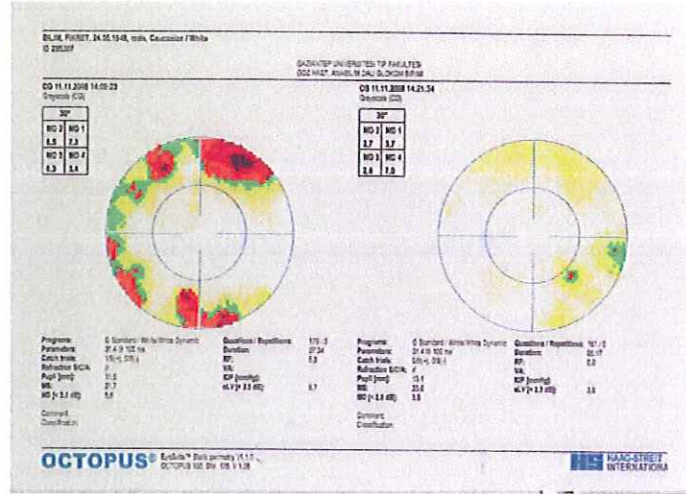
Görme alanı ölçümünde kinetik ve statik olarak iki tetkik kullanılır. Kinetik perimetri, görülmeyen alandan görülebilir alana hareket eden bir test objesinin ilk görüldüğü noktanın kaydedilmesi tekniğidir. Statik perimetri, eşik üstü ya da eşik gösterimler kullanılarak sabit test objelerinin gösterilmesidir.

#### **Glokomatöz görme alanı defektleri şunlardır:**

**1. Parasentral defektler:** Arkuat veya Bjerrum alanı denilen bölge içinde oluşan defektlerdir. Bu alan fiksasyon noktasına temporalde 10°-20°, nazalde ise 2°-25° kadar uzanır.

**2. Arkuat veya Bjerrum skotomu:** İzole parasentral skotomlar glokomun geç evresinde genişleyerek kör noktadan başlayıp maküla çevresinden dolanarak nazalde fiksasyonun 5° yakınına doğru ilerlerler ve arkuat veya Bjerrum skotomu adını alırlar (Resim 2).

**3. Nazal basamak:** Retinanın üst ve alt yarısında sinir lifi harabiyeti her zaman aynı hızda seyretmez. Bu lifler yatay meridyende birleşmediklerinden sinir lifi defektleri temporal yarıda üst ve alt kadranın birleşme yerinde basamak şeklinde bir yapı oluştururlar. Bu görme alanında nazal basamak olarak algılanır.



Resim 2. Sağ: Üst ve alt yarıda periferik arkuat skotom, Sol: Parasantral skotom

### 2.3. Diğer Glokom Tanı Yöntemleri

**2.3.1. Optikal Koherens Tomografi (OCT):** OCT, dokuların kesitsel görüntülemesinde yüksek çözünürlük sağlayan bir yöntemdir. Görüntülemenin fiziksel temeli çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansımaya farklılıklarına dayanır.

**2.3.2. Retina Tomografisi:** Retina tomografisi arka segmentin üç boyutlu görüntülerinin elde edilmesinde ve analizinde kullanılan yeni bir teknolojidir ve özellikle optik sinir başının üç boyutlu görüntüsünün elde edilmesinde kullanılmaktadır. Elde edilen bilgilerin bilgisayar ortamında analizi ile optik sinir başı ve çukurluğun alanı, dikey ve yatay çukurluk/disk oranı, rim yüzey alanı çukurluk/disk yüzey alanı, rim hacmi, ortalama ve en fazla çukurluk derinliği ve çukurluğun üç boyutlu görünümü hakkında fikir edinilebilmektedir. Bu alanda son dönemde geliştirilen Heidelberg Retina Tomografisi'nin en önemli özelliği derinlik ve görüntü çözünürlüğünün artmış olmasıdır.

**2.3.3. Elektoretinografi (ERG):** Retinanın ışık ile uyarılmasına bağlı olarak retinanın istirahat potansiyelinde meydana gelecek hızlı değişiklikler ERG'yi oluşturur. ERG'nin kaydedildiği tabakalar, fotoreseptörlerden ganglion hücrelerine kadar olan retina dış tabakalarıdır. Halbuki glokomlu gözlerde hasar, ganglion hücresi ve retina sinir lifleri tabakasında meydana gelmektedir. Bu yüzden klasik ERG yanıtının glokomlu olgularda pratik değeri yoktur. Bu tür kayıtlar için yeni ERG teknikleri geliştirilmiştir.

lifleri tabakasında meydana gelmektedir. Bu yüzden klasik ERG yanıtının glokomlu olgularda pratik değeri yoktur. Bu tür kayıtlar için yeni ERG teknikleri geliştirilmiştir.

**2.3.3.1. Patern (desen) ERG:** Özellikle erken glokomatöz etkilenmeyi göstermek için kullanılabilir. Oküler hipertansiyonlu gözlerde başka yöntemlerle ortaya konulamayan ganglion hücre hasarı desen ERG ile gösterilebilir.

**2.3.3.2. Fokal ERG:** Standart ERG ile tespit edilemeyen maküla bölgesinin yanıtını tespit etmede kullanılır. Bu şekilde küçük foveal lezyonlar saptanır ve perifoveal kondansitesi ölçülebilir.

**2.3.3.3 Multifokal ERG (mfERG):** Retina üzerinde genişçe bir saha özel hazırlanmış hegzagonal elemanları içeren bir stimulus ile uyarılarak sonuçlar küçük ERG traseler şeklinde görme alanı benzeri topografik haritalar olarak bir bilgisayar ekranına yansıtılır ve Humphrey perimetri sonuçları ile karşılaştırılır. Böylelikle görme alanı kayıpları ile uyumlu sahalar yanı sıra gelecekte alan kaybı olması muhtemel alanlar hakkında fikir alınır.

## 2.4. Glokomun Sınıflaması (29)

### I- Doğumsal ve Gelişimsel Glokomlar

#### A- Açık Açılı Glokom:

##### 1) Trabekülumdan Önceki Nedenler

- a) İrido-Korneal Endotelyal Sendrom
- b) Posterior Polimorf Distrofisi

##### 2) Trabeküler Nedenler

- a) Ön Kamara Açısının Tıkanması
  - Tümör Hücreleri

##### b)-Açıda Anomali

\*Primer Konjenital Glokom

\*Juvenil Glokom



\*Axenfeld-Rieger Sendromu

\*Peter's Anomalisi

\*Aniridi

### 3) Trabekülumdan Sonraki Nedenler

a) Episkleral Venöz Basıncın Artması

-Sturge-Weber Sendromu

-Ailevi Yüksek Episkleral Venöz Basınç

## **B-Açı Kapanması Glokomu**

### 1) Açıda Membran Kontraktürü

a) İrido-Korneal Endotelyal Sendrom

b) Posterior Polimorf Distrofisi

### 2) Pupiller Bloklu

a) Lens Subluksasyonu

-Marfan Sendromu

-Weill-Marchesani Sendromu

-Homosistinüri

### 3) Pupiller Bloksuz

a) Retinoblastom

### 4) Lens Arkası Membran Kontraktürü

a) Prematür Retinopatisi

b) Persistan Hiperplastik Primer Vitreus

## II- Edinsel Glokomlar

### **A- Açık Açılı Glokom**

1) Pretrabeküler nedenler (membran oluşumu)

- a) Neovasküler Glokom
- b) Travma
- c) Ön Kamaraya Doku İlerlemesi
- d) İltihabi Membranlar (Fuchs Heterokromik Sikliti, İnterstisyel Keratit)

## 2) Trabeküler Engel

### a) Süzme Yeteneğinde Azalma

- Primer Açık Açılı Glokom
- Steroid Glokomu

### b) Trabekülum Ağında Birikim

- Alyuvar Birikimi
  - \*Hemorajik Glokom
  - \*Hayalet Hücreli Glokom
- Makrofaj Birikimi
  - \*Hemolitik Glokom
  - \*Fakolitik Glokom
  - \*Melanolitik Glokom
- Neoplastik Hücre Birikimi
  - \*Malign Tümörler
  - \*Jüvenil Ksantogranüloma
- Pigment partikülleri
  - \*Pigmenter Glokom
  - \*Pseudoeksfolyasyon Glokomu
  - \*Üveite Bağlı Glokom

\*Malign Melanoma Bağlı Glokom

-Protein Birikimi

\*Üveit

\*Lense Bağlı Glokom

-Fakolitik

-Ekstrakapsüler Lensektomi

-Fakoanflaksi

-Vitreusa Bağlı Glokom

-Viskoelastik maddeye bağlı glokom

-Alfa Kimotripsin Glokomu

c) Trabekülumda Değişiklik

- Ödem

\*Trabekülitis

\*Episklerit ve Sklerit

\*Alkali Yanığı

-Travmatik Açık Resesyonu

-Göz içi Yabancı Cisim

\*Şalkosis

\*Siderosis

3) Trabekülum Sonrası Engel

a) Schlemm Kanalı Tıkanması

-Schlemm Kanalı Kollapsı

-Orak Hücre ile Tıkanma

b) Yüksek Episkleral Venöz Basınç

- Karotiko-Kavernöz Fistül
- Kavernöz Sinüs Trombozu
- Retrobulber Tümör
- Tiroid Oftalmopati
- Vena Kava Süperior Tıkanması
- Mediastinal Tümörler

## **B- Açı Kapanması Glokomu**

### 1) İrisin Öne Çekilmesi

#### a) Membran Kontraktürü

- Neovasküler Glokom
- Travma

#### b) İnflamatuar Membran Kontraktürü

### 2) İrisin Öne İtilmesi

#### a) Pupilla Bloklü

- Pupilla Bloğu Glokomu
- Lense Bağlı Glokom
- \*Şişkin Lens
- \*Sublukse Lens
- \*Hareketli Lens

#### - Periferik anterior sineşi

- \*İris-Vitreus Bloğu
- \*Pseudofakik Glokom
- \*Üveit

#### b) Pupilla Bloksuz

- Plato İris
- Malign Glokom(Silyer Blok Glokomu)
- Lense Bağlı Glokom
- Lens Ekstraksiyonu

- Skleral Çökertme
- Panretinal Fotokoagülasyon
- Santral Retinal Ven Tıkanması
- Göz İçi Tümörler
- Ön Üvea Kistleri

## 2.5. Primer Açık Açılı Glokom

Primer açık açılı glokom tüm glokom tipleri arasında, en sık görülenidir. Bu hastalarda, optik sinir hasarı ve görme alanı defekti tipiktir. Yüzde elli vakada başlangıç GİB 21 mmHg'nın üzerindedir.

Bir grup hastada yüksek göz içi basıncı olup optik sinir hasarı yoktur; bu durum okuler hipertansiyon olarak adlandırılır. Bir grup hastada ise optik sinir hasarı olup, GİB ölçümleri normaldir. Bu grup olgulara da normal tansiyonlu glokom hastaları denilir.

### Risk Faktörleri:

- 1- Göz içi basıncı: Yüksek göz içi basıncı en önemli ve tedavi edilebilir tek risk faktörüdür. GİB'nin kontrol altına alınması ile ilerleyici görme alanı kayıp hızının azaldığı, durduğu veya görme alanında düzelme olduğu bildirilmiştir (30,32).
- 2- Optik sinir: Optik sinir başında cup/disk oranı ne kadar büyükse görme alanı kaybı o kadar ciddidir.
- 3- Yaş: PAAG insidansı yaşla birlikte artmaktadır (33).
- 4- İrk: Afrikalılarda, açık açılı glokom sıklığı beyazlara oranla 4 kat fazladır (33).
- 5- Cinsiyet: Göz içi basıncı açısından cinsiyetler arasında fark olmasa da, normal basınçlı glokoma kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Bunun sebebi, vazospastik sendromun kadınlarda daha sık görülmesine bağlı olabilir.
- 6- Genetik: Birçok çalışmada pozitif aile öyküsünün, PAAG riskini artırdığı tespit edilmiştir. Molekuler biyoloji ve genetikteki gelişmelere bağlı olarak bugüne kadar PAAG'a ait 6 lokus tanımlanmıştır (34).
- 7- Myopi: Yüksek miyoplarda PAAG görülme sıklığı daha fazladır. PAAG ile ilişkisine ait ilk yayın 1885 de Gallenga'ya aittir, % 19'luk oran bildirilmiştir (34).

- 8- Sistemik Hastalıklar: Diabetes Mellituslu hastalarda ve sistemik hipertansiyonda PAAG sıklığı daha fazladır. Diabetli hastalarda optik sinir başı mikrosirkulasyonu, sistemik hipertansiyonda ise perfüzyon bozulmuştur.

### 2.5.1. Primer Açık Açılı Glokomun Patofizyolojisi

Göz içi basıncı yükselmesi, hümör aközün yapımı ile dışa akımı arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak meydana gelir. Olguların az bir kısmında aköz hipersekresyonu olmakla birlikte, PAAG'daki GİB yükselmesinin asıl nedeninin aköz dışa akımındaki azalmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir. Aköz dışa akımı en yüksek oranda trabeküler ağ-Schlemm kanal yolu ve daha az uveoskleral yol olmak üzere iki ayrı yolla sağlanır.

Trabeküler ağ dokusu, bütün trabekuluma yayılan glikozaminoglikan ve glikoproteinlerden oluşan heterojen bir ekstrasellüler matriks salgılar. Trabeküler dokuda üç tür hücre bulunur. Bunlardan trabeküler hücreler, lamelleri çevreleyerek fagositoz, doku tamiri ve fibril oluşumunda rol alırlar. Kribriiform hücreler, bu bölgede ekstrasellüler- matriks yapılı ve fibril yapımını üstlenirler. Endotelyal hücreler ise Schlemm kanalının iç duvarını oluşturup, bazal membranın yapımı yanısıra aköz hümörün geçeceği mikrokanal, por ve vakuollerin oluşumunda görev alırlar (35).

Schlemm kanalı, 190-370 mikron çapında endotel ile kaplı bir kanaldır. Dış duvarı tek katlı endotel tabakası ile çevrilidir. Bu endotel tabakasının yüzeyi düzdür ve por içermez, ama birçok sayıda (25-30) toplayıcı kanal yer alır. Aköz hümör Schlemm kanalından intraskleral kanallara, oradan da çoğunluğu episkleral venlere, az bir kısmı da konjonktival damarlara drene olur (36). Primer açık açılı glokomda, göz içi basıncındaki yükselmede, aköz hümör drenaj kanallarındaki rezistans artışı rol oynar. Hem normal, hem glokomlu gözlerde aköz hümör dreneğine rezistans, en çok jukstakanaliküler dokuda veya schlemm kanalının iç duvarındaki endotel tabakasındadır.

PAAG' da görülen histopatolojik değişiklikleri şu başlıklar altında toplayabiliriz:

1. Trabeküler ağdaki değişiklikler,
2. Schlemm kanalındaki değişiklikler,

3. Toplayıcı kanallardaki değişiklikler,
4. Aköz hümör içeriğindeki değişiklikler.

### **Trabeküler Ağdaki Değişiklikler**

Trabeküler ağda, trabeküler bantların kalınlığında artma, kollajende parçalanma ve düzenlenmesinde değişiklikler, görülür. Yapılan çalışmalar, bu değişikliklerin göz içi basıncı artışından çok yaşla ilgili olduğunu ortaya koymuştur.

Trabekulumdaki endotel hücrelerinin sayısında belirgin bir azalma olur. Bu yaşla görülen azalmadan daha fazladır. Hücre kaybı sonucu fagositoz ve sentez gibi önemli fonksiyonlarda azalma olur. Trabeküler gözeneklerde görülen azalma ve daralma, bantlardaki kalınlık artışına ve endotelial hücre azalmasıyla oluşan defekti kapatmak için ortamdaki hücrelerin genişleyerek komşu trabeküler bantlarda birleşmeler oluşturmasına bağlıdır. Trabeküler gözeneklerde yabancı madde birikimi (örneğin; pigment, eritrosit, amorf madde, glikozaminoglikanlar) gözlemlenmiştir. Bu da aköz hümör dışı akım rezistansını artırabilir.

### **Schlemm Kanalındaki Değişiklikler**

İç duvar endoteli altında amorf, osmofilik bir madde birikimi gözlemlenmiştir. Bu kondroitin sülfat benzeri bir maddedir. Glokomlu gözlerde daha yüksek bir oranda rastlanan bu maddenin akım rezistansını artırmak için tek başına yeterli olmadığına inanılmaktadır. Schlemm kanalının iç duvar endotelinin hücrelerinde mikropinositoz işlemini yürüten vakuoller bulunur. Glokomlu gözlerde bunların sayısında belirgin bir azalma mevcuttur. Schlemm kanalının kapanması, iç ve dış duvar yapışıklıkları da bildirilmiştir ama iç duvar endotelindeki artmış rezistans, göziçi basıncı için çok daha önemlidir.

### **Toplayıcı kanallardaki değişiklikler**

Primer açık açılı glokomda, dışı akım rezistansının diğer bir nedeni, toplayıcı kanallarda, komşu sklerada bulunan glikozaminoglikanların şişmesine bağlı olarak oluşan daralmalar olabilir.

### **Aköz hümör içeriğindeki değişiklikler**

Aköz hümör içeriğindeki değişiklikler dışı akıma etki edebilir. Plazma kökenli proteinlerin hemen hepsi aköz hümöre direkt olarak iris kökünden girmektedir (37).

Trabeküler ağ, orta büyüklükteki proteinler için geçirgendir, daha büyük ve daha küçük proteinler trabeküler ağda tıkanmaya neden olabilir (38).

### 2.5.2. Optik Sinir Değişiklikleri

Glokomlu gözlerde optik sinir başında progresif ve dejeneratif değişiklikler gözlenir. Optik sinirin üst ve alt temporaline ulaşan lifler, hasara karşı hassastır. Bu bölgelerde lamina kribroza, daha büyük porlar ve sinir liflerini destekleyecek daha az bağ dokusu içerir (38). Akson kümeleri lamina kribrozadan geçerek optik kanalı oluştururlar. Optik kanalın çapı kişiye göre farklılık gösterebildiği halde, sinir dokusunun miktarı değişmez. Optik kanalın küçük olduğu durumlarda sinir liflerinin yoğunluğu artar ve fizyolojik çukurluk küçülür. Klinik olarak bunlar göziçi basıncı yükselmelerine daha iyi dayanırlar (39). Glokomatöz optik atrofi patogenezinde iki teori ortaya atılmıştır.

- 1- **Direkt mekanik teori:** Müller tarafından öne sürülen bu teoriye göre, artmış GİB, sinir aksonlarına bası yapar ve aksoplazmik akımı bloke eder. Oluşan beslenme bozukluğu nedeniyle, sinir ölümü meydana gelir.
- 2- **İndirek iskemik (vasküler) teori:** Von Jaeger tarafından ileri sürülen bu teoriye göre, artmış GİB mikrosirkülasyonu bozar ve düşük kan basıncı optik sinir başına yeterli kan akımı sağlanmasına engel olarak sinir liflerinin ölümüne neden olur.

### 2.5.3. Primer Açık Açılı Glokomda Klinik Belirti ve Bulgular:

PAAG sinsi, yavaş ilerleyen bilateral bir hastalıktır. Ancak asimetric başlangıç da nadir değildir. Olguların büyük çoğunluğunda görme alanı bozuklukları aşikar olana veya belirleninceye kadar veya görmede azalma oluncaya kadar asemptomatiktir. Ağrıya duyarlı kişilerde periokuler veya müphem baş ağrısı şikayetlerinin anlamlı olabileceği düşünülerek dikkatli değerlendirilmeleri gerekir (34). Ani göz içi basıncı yükselmelerine bağlı kornea ödemi olduğunda, hasta renkli halkalar gördüğünden veya bulanık gördüğünden bahseder. Bazı olgular görme alanı kaybı şikayetiyle gelebilir.

PAAG'lu olgularda GİB 20 mmHg'nın üzerindedir. Bazı olgularda 40 hatta 60 mmHg seviyelerine çıkabilir. Optik disk çukurluğundaki artış hastalık için karakteristiktir, sağlam aksonların kaybı anlamına gelmektedir. Çukurluk çapı/disk çapı oranının 0.5 ve üzerinde olması glokom için anlamlıdır. Çukurlaşmaya ilaveten, arter ve venlerde nazale kayma ve dirseklenmeler gözlenebilir. Bazı olgularda optik disk çevresinde mum alevi tarzında kanamalar olur. Bu



kanamalar retina sinir lifi ve görme alanı kaybıyla paralellik gösterir (34). Retina sinir lifleri kaybının %40-50 olması durumunda spesifik görme alanı defektleri oluşacaktır.

#### **2.5.4. Ayırıcı Tanı**

Ayırıcı tanıda GİB yüksekliği, optik atrofi ve görme alanı defekti gibi bulguları bir arada veya ayrı ayrı içeren durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (34). Bunlar:

- Normal Tansiyonlu Glokom
- Oküler Hipertansiyon
- Eksfoliyatif Glokom
- Pigmenter Glokom
- Açı Gerilemesi Glokomu
- Enflamatuvar Glokom
- Steroid Glokomu
- Anterior İskemik Optik Nöropati
- Optik Pit
- Optik Sinir Kolobomu

#### **2.5.5. Primer Açık Açılı Glokomda Tedavi**

Glokomun tedavisindeki amaç, göz içi basıncını kontrol altına almak ve görme alanı kaybını önlemektir. Göz içi basıncı yüksekliği ile beraber, optik sinir başında çukurlaşma ve görme alanı kaybı varsa zaman kaybetmeden tedaviye başlanmalıdır. İyi bir glokom tedavisi şunları kapsamalıdır:

- 1) Göz içi basıncını düşürmeli
- 2) Oküler kan akımını artırmalı

- 3) Nöron koruyucu olmalı
- 4) Sistemik yan etki hiç veya az olmalı
- 5) Hasta uyumu iyi olmalı

GİB kontrolü öncelikle medikal tedaviyle başlar. Azami medikal tedaviye rağmen fonksiyonel kayıplar devam ediyorsa cerrahi tedavi düşünülür.

### 2.5.5.1 Medikal Tedavi:

Medikal tedavide kullanılan ilaçları şu şekilde sınıflandırabiliriz:

- 1- Parasempatomimetik (kolinerjik) ilaçlar
- 2- Sempatomimetik ilaçlar
- 3- Beta blokerler
- 4- Prostaglandin analogları
- 5- Hiperozmotik ajanlar
- 6- Ca kanal blokerleri
- 7- Karbonik anhidraz inhibitörleri

Parasempatomimetik ilaçlar:

Glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Etki mekanizması, silier kastaki muskarinik reseptörleri uyarırlar, miyozis yaparlar. Skleral mahmuzunu gerdirerek dışa akımı artırır. Ayrıca miyotik etkisi ile iris kökü gerilir ve açı rahatlamış olur. Bu etkisi özellikle açı kapanması glokomunda istenen etkidir (40).

Parasempatomimetik ilaçlar direk ve indirek etkili olarak ikiye ayrılır:

- 1- Direkt etkililer muskarinik reseptörleri direkt olarak uyarırlar. Asetilkolin, asiklidin, pilokarpin, karbakol bu grupta yer alan ilaçlardır. Pilokarpin bu grupta en çok kullanılan ilaçtır. %2'lik ve % 4'lük formları piyasada bulunmaktadır.
- 2- İndirekt etkililer asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek ortamdaki asetil

kolin miktarını artırır. Etki süreleri uzun yan etkileri fazla olduğu için günümüzde tercih edilmemektedirler. Fizostigmin, ekotiyofat, demakaryum bu grupta yer alan ilaçlardır (41).

Sempatomimetik ilaçlar:

Alfa adrenerjik etki ile aköz üretimini azaltırlar, beta adrenerjik etki ile de hem yapımı azaltırlar hem de dışa akımı artırır. Bu gruptaki ilaçlar nonselektif olan epinefrin ve dipivefrin, selektif alfa2 agonist olan apraklonidin ve brimonidindir.

**Epinefrin:** Standart preparatları % 0.5, %1 ve % 2 konsantrasyonlarındadır. Günde iki kez kullanımı GİB düşürücü etki sağlar (42). Akut açı kapanmasına sebep olacağı için açık açılı glokomlarda kullanılır (43).

**Dipivefrin:** Yan etkileri epinefrinde daha azdır. %0.1 konsantrasyonda günde iki kez kullanılır.

**Apraklonidin:** Aköz yapımını azalttığı gibi, dışa akımda artış ve episkleral venöz basıncı düşürmede de rol oynar (44,45). Argon lazer trabeküloplastisi ve argon lazer iridotomi sonrasında kullanımı oldukça yaygındır (46,47).

**Brimonidin:** Aköz akımını azaltır, uveoskleral dışa akımı artırır. %0.2'lik konsantrasyonda bulunur. Okuler yan etkileri arasında, konjonktivada beyazlaşma, kuru göz, yanma-batma ve hiperemi sayılabilir. Brimonidin ile oluşan alerji, apraklonidine göre oldukça azdır.

Beta Blokerler

Beta blokerler, silier cisimde aköz hümeör yapımını azaltarak göz içi basıncını düşürürler (48). Nonselektif ajanlarla ortalama GİB düşüşü %20-25 civarındadır (49).

1-Non-selektif ajanlar: Beta 1 ve beta 2 reseptörlerini bloke ederler. Bu grupta başlıca timolol, karteolol, levabunolol, metipranolol yer alır GİB düşürücü etkileri hemen hemen aynıdır (50).

2-Selektif ajanlar: Sadece beta 1 reseptörlerini bloke ederler. Bu grupta betaksolol, proktolol, atenolol yer alır.

**Timolol:** Timolol maleat non-selektif beta 1 ve beta 2 antagonistidir. Hümör aköz yapımını azaltarak etki gösterir. % 0.25 ve % 50'lik konsantrasyonları mevcuttur. Günde iki defa kullanılır. %1'lik jel formu günde bir kez uygulanır. Etkisi 1.5-2 saatte maksimumuna ulaşır, 12-24 saat sürer. Sistemik yan etkilerinden dolayı kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım, sinüs bradikardisi, 2.-3. derece A-V bloğu ve kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

**Levobunolol:** Non- selektif beta reseptör antagonistidir. Timolol ile etki mekanizması aynıdır. GİB düşürücü etkisi timolol ile eşdeğer, betaksololden fazladır (51).

**Karteolol:** İntrinsik semptomimetik aktiviteye sahip non-selektif beta reseptör antagonistidir. Okuler hipotansif etkisi timolole benzerdir. Beta blokerler içinde lipid profilini en az olumsuz etkileyen ilaçtır.

**Betaksolol:** Potansiyel olarak beta 1 reseptörleri bloke eder, beta 2 reseptörleri hafifçe bloke eder. Bu yüzden astım hastalarında tercih edilebilir. Betaksololün okuler mikrosirkülasyonu artırdığı ve nöroprotektif etki gösterebileceği düşünülmektedir. % 0.25 konsantrasyonda günde iki kez kullanılır.

**Karbonik anhidraz inhibitörleri:**

Karbonik anhidraz enzimi, su ve karbondioksit ile hidrojen ve bikarbonat denkleğini katalizleyen enzimdir. Enzim pigmente ve non pigmente silier epitelyumun hücre membranlarında bulunur (52). Bu enzim silier epitelyal membrandan, arka kamaraya aktif olarak transporta uğrayan bikarbonat iyonlarını oluşturur. Gradient farkından dolayı su da pasif olarak akar, aköz yapımı artar. Bu enzimin inhibisyonuyla yapım % 50 oranında azalır ve göz içi basınç düşer. Bu ajanların aköz dışı akımı ve episkleral venöz basınç üzerine etkisi yoktur (53). Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetozolamid, metazolamid ve diklorfenamiddir.

**Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri:** Dorzolamid ve Brinzolamiddir.

**Asetozolamide:** Genellikle tablet formunda kullanılır. Maksimum etkinlik için günlük dozu 1000 mg'dır. Tüm glokom tiplerinde kullanımı vardır. Majör dezavantajı yan etkileridir. Bunlardan bazıları parestezi, işitme güçlükleri, tinnitus, iştah ve libido kaybı, acı tat alma, bulantıdır. Kan potasyum düzeyini düşürdüğü için, hasta potasyumdan zengin beslenmelidir. Önemli bir komplikasyonu ürolitiazistir. Bunu önlemek için hasta bol su tüketmelidir.

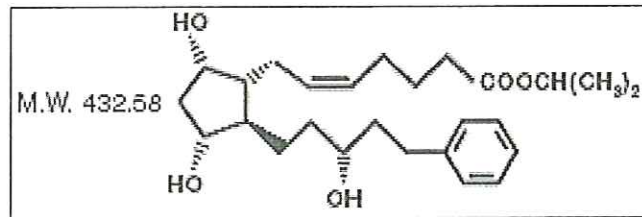
**Dorzolamide:** Günde iki kez %2'lik göz damlası olarak kullanılır. Okuler perfüzyonu artırdığı düşünülmektedir. GİB'nı %18-22 oranında düşürür (54). Uygulama sonrası yanma, kızarıklık olabilir. Ağızda acı tat hissi oluşabilir.

**Brinzolamide:** % 1'lik konsantrasyonlarda günde iki kez damlatılır. Etkili GİB düşüşü yanında, yan etki potansiyeli dorzolamide göre daha azdır.

#### Prostaglandin Analogları:

Prostaglandinler hücre membranında bulunan fosfolipidlerden salınan eikozanoid hormonlarıdır. Yüksek dozlarda GİB'nı yükseltebilirken, düşük dozlarda uveoskleral akımı artırarak GİB'nı düşürürler. Monoterapideki etkinlikleri, kullanım kolaylığı ve tek doz kullanılması, yaşam kalitesini etkilememesi nedeniyle monoterapide en çok tercih edilen ilaçlardır. Latanoprost, unoprostone, bimatoprost, ve travoprost klinik kullanıma girmiştir. Prostaglandinlerin yan etkileri içinde en sık görülen konjonktival hiperemidir. Ayrıca yanma, batma ,kaşıntı, yabancı cisim hissi, bulanık görme, iriste renk değişikliği de görülebilir. Afakik ve arka kapsülü yırtılmış psödo fakik hastalarda kistoid makula ödemeine sebep olabilir. Sistemik olarak yüzde kızarıklık, migren baş ağrısı gibi yan etkileri olabilir (55).

**Latanoprost:** PGF 2 $\alpha$ 'nın isopropil esteridir (Resim 3). İlaç gözdeki etkilerini hidrolize olduktan sonra gösterir. Silier kastaki reseptörlere bağlanarak uveoskleral dışa akımı artırır. Trabeküler akımı artıran ve aköz üretimini azaltan ajanlarla aditif etkiye sahiptir. %25-35 oranında GİB düşüşü sağlar. %0.005'lik solusyon şeklinde kullanılır. Etkisi 1. saatte pik yapar, 24 saat devam eder. Latanoprostun önemli bir üstünlüğü nokturnal hipertansiyonu önlemesidir. %11-23 vakada irisde hiperpigmentasyona sebep olur (56,57). Prostaglandin analoglarının yaptığı diğer lokal yan etkilerde rastlanır. Latanoprostun plazma yarı ömrü 17 dakikadır. Bu nedenle sistemik konsantrasyonu çok düşüktür ve sistemik yan etkileri de minimaldir. En sık görülenler, üst solunum yolu sendromu, baş ağrısı, sırt, kas ve eklem ağrısıdır (58,59).



### Resim 3. Latanoprost molekülü

**Travoprost:** Prostaglandin F<sub>2α</sub> analogudur, FP reseptörleri için seçicidir. İki saatte etkinliği başlar 12 saatte maksimuma ulaşır. %0.004'lük konsantrasyonda günde bir defa kullanılır. GİB'nı ortalama 7-8 mmHg düşürür. Latanoprostta göre daha fazla konjonktiva hiperemisine neden olur. Bu ilacın latanoprostta bir üstünlüğü, soğuk zincire gerek duyulmamasıdır. Travaprostun, siyahlarda timolole göre GİB'nı daha fazla düşürdüğü ve latanoprostta göre de daha düşük ortalama bir GİB sağladığı bildirilmiştir (60).

**İsopropil Unoproston:** Bir dokosanoiddir. Bu sebeple prostaglandinlerden kimyasal ve farmakolojik olarak farklılık gösterir. GİB'nı prostaglandin analoglarından daha az düşürür. Günde iki kez %0.15 konsantrasyonunda kullanılır. Nöroprotektif ve vazodilatatör etkinliği vardır. İris hiperpigmentasyonu yapmaz.

**Bimatoprost:** Bu ilaç prostamidin sentetik bir analogudur. Prostaglandin reseptörlerini değil, prostamide reseptörlerini kullanır. %0.3'lük konsantrasyonları kullanılmaktadır. Potent bir GİB düşüşü sağlar (42,61,62).

#### Hiperosmotik Ajanlar:

Hiperosmotik ajanlar hüner aköz yapımı ve drenajı üzerinde etki göstermezler. GİB düşürücü etkilerini kan ile vitreus arasında osmotik bir gradient oluşturup, vitreustan sıvı çekerek yaparlar. GİB'nın akut olarak düşürülmesi gereken durumlarda, örneğin akut açk kapanması glokomunda faydalı olur. Vitreusun dehidratasyonu iris-lens diyaframını geriye doğru çekip ön kamarayı derinleştirir ve açkyı açar (63).

**Gliserol:** Günde 1-1.5g/kg şeklinde oral yoldan uygulanır. % 50'lik solüsyonlar şeklindedir. 30dakika içerisinde etkisi başlar ve 2-3 saat sürer. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve vertigo yapar. Diabetik hastalarda kullanımı sakıncalıdır.

**İsosorbide:** %45'lik solüsyonları 1-1.5g/kg şeklinde oral yoldan kullanılır. Kalori değeri az olduğu için diabetiklerde kullanılabilir. Daha yavaş göz içi basıncı düşüşü sağlar. Kalp yetmezliğı yapabilir.

**Üre:** 0.5-2g/kg olarak intravenöz uygulanır. Hızlı etkilidir ve kalori değeri yoktur. Metabolize olmadan atılır. Tromboflebit yapabilir.

**Mannitol:** En çok tercih edilen hiperozmolar ajandır. %20'lik konsantrasyonları 2-5mg/kg dozunda intravenöz olarak kullanılır. Etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar ve 6 saat kadar sürer. Metabolize edilmeden idrarla atılır. Dehidratasyon en önemli yan etkisidir (64).

Ca kanal blokerleri:

Normal basınçlı glokomda vasküler direnci azaltarak, dokuları endotelinin iskemik etkisinden kurtardığı ve vazodilatasyon ile optik sinir başı perfüzyonunu artırdığı düşünülmektedir.

#### 2.5.5.1.1. Glokomda Kullanılan Sabit Kombine İlaçlar:

Monoterapi ile hedef göz içi basıncına ulaşılamadığı durumlarda sabit veya sabit olmayan kombine ilaçlar kullanılmaktadır.

Şu an kullanımda ve kullanıma girecek bazı sabit kombine ilaçlar şunlardır:

**Dorzolamid-Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu(Cosopt):** Topikal karbonik anhidraz inhibitörü olan % 2'lik dorzolamid ile beta blokör % 0.5'lik timolol maleatın sabit kombinasyonudur. İlk sabit kombine ilaçtır ve 1998'de kullanıma girmiştir. Günde 2 kez kullanılır.

**Latanoprost-Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu(Xalacom):** %0.005 latanoprost ve %0.5 timolol maleat'tan oluşur. Latanoprost uveoskleral dışa akımı artırırken, timolol hümeör aköz yapımını azaltır. Bu iki ilaç additif etkileşimdedirler.

Almanya'da yapılmış multicenter bir çalışmada, fiks kombinasyon verilen hastalarla, günde iki kez timolol maleat verilen hastalar karşılaştırılmış, fiks kombinasyonun verildiği grupta GİB'nda 1.9 mmHg daha fazla düşüş saptanmış. Sabah tek doz verilen latanoprostla karşılaştırılmış, ortalama 1.2 mmHg'lık bir düşüş saptanmış (65).

Henüz kullanıma girmemiş diğer sabit kombine ilaçlar brimonidin-timolol maleat sabit kombinasyonu (Combigan), travoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu (Extravan) ve bimatoprost-timolol maleat sabit kombinasyonudur (Ganfort).

#### 2.5.5.2. Laser Trabekuloplasti

Argon laser trabeküloplasti ve selektif laser trabekuloplasti, medikal tedaviyle istenilen GİB'nın elde edilemediği ve tedaviye uyumun olmadığı durumlarda tercih edilir. Argon laser trabekuloplastide spot büyüklüğü 50µm, süre 0.1 sn, güç 200-800 mW arasındadır. Bir çalışmada ALT sonrası %3 hastada GİB'da yaklaşık 5 mm Hg'lık artış saptanmıştır (66). Görülebilecek diğer komplikasyonlar, birkaç günde iyileşen korneal yanma ve açıda aktif kanamadır. En sık görülen komplikasyon göz içi basıncı yükselmesidir. Bu da brimonidin veya apraklonidine kullanılarak önlenabilir (67).

Selektif laser trabeküloplasti 1998'de Latina ve ark. (68) tarafından geliştirilmiştir. Bu laser nontermal'dir (Nd-YAG), selektif olarak pigmente hücreleri hedefler. Dolayısıyla çevre dokulara zarar vermez. Aksine ALT termal lazerdir, açıda yapıları harap edebilir (69). Bu yüzden daha çok selektif laser trabeküloplasti tercih edilmektedir.

### 2.5.5.3. İnsizyonel Cerrahi

PAAG tedavisinde en sık kullanılan cerrahi yöntem trabekülektomidir. Birlikte mitomisin-c, 5-florourasil gibi antimetabolitlerin kullanımı ile başarı daha da artmıştır (70). Trabekülektominin postoperatif komplikasyonlarından kaçınmak için (katarakt, bleb enfeksiyonu, hipotoni), viskokanalotomi, derin sklerektomi gibi cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde, hümör aköz gözü klasik dışa akım yolları ile terk eder. Trabekülektomi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar engellenmiş olabilir, ama GİB'daki düşüş trabekülektomi sonrası olduğu kadar iyi değildir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Üniversitemiz etik kurul onayı ile yapılması uygun görülen çalışmamıza, Ağustos 2008 – Ocak 2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran, primer açık açılı glokom tanısı almış 60 hasta dahil edildi. Bunlardan 30'una sabit kombinasyon-latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5, 30'una monoterapi-latanoprost %0.005 başlandı. Uygulama her iki grupta da akşam tek doz olacak şekilde yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Kırk yaş üstü PAAG olan erkek ve kadınlar
- Açık muayenesinde tüm kadrantların açık olması
- Kontakt lens kullanılmaması
- Kadın hastalarda gebeliğin ekarte edilmiş olması
- Kalp yetmezliği, obstrüktif akciğer hastalığı, kalp bloğu, psikoz, mental gerilik gibi ek durumların olmaması
- Daha önceden göz travması ve göz cerrahisi geçirilmiş olmaması

Hastaların ilk muayenelerinde uzak ve yakın tashihli görme keskinliği, ön segment ve fundus muayenesi, Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile açı muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi (Haag-Streit AG, Switzerland) ile göz içi basıncı ölçümü, Sonomed ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı, Octopus 900 otomatik perimetresi (Haag-Streit AG, Switzerland) ile görme alanı ölçümü yapıldı. Hastaların her muayenelerinde görme keskinliği ve göz içi basıncı ölçümü kaydedildi. Hastaların 10. gün, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 4. ay GİB ölçümleri, oftalmolojik muayeneleri, 4. ayın sonunda kornea kalınlıkları kaydedildi.

Latanoprost monoterapisi ve latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyon tedavisi alan hastaların 4 aylık takiplerinde, göz içi basınç ölçümleri, göz içi basıncının gün içindeki dalgalanması, bu ilaçların yan etkileri, görme alanı ve santral kornea kalınlıkları değerlendirildi. Elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizleri

için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında bağımlı değişkenlerde t testi, bağımsız değişkenlerde t testi ve  $\chi^2$  testi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışma Ağustos 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında PAAG tanısı ile izlenen, toplam 60 hastanın 120 gözünde yapılmıştır. Bunlardan 30'una sabit kombinasyon latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 (birinci grup), 30'una monoterapi-latanoprost %0.005 (ikinci grup) başlandı.

Hastaların yaş ortalaması sabit kombinasyon kullanan hastalarda 54.7 (min 43-max 65) idi. Latanoprost monoterapisi alan hastalarda 55.16 (min 40- max 75) idi. Birinci grupta 17 kadın (% 56.7), 13 erkek (%43.3), ikinci grupta 16 kadın (%53.3), 14 erkek (%46.7) erkek vardı (Tablo 1, Tablo 2).

Başlangıç kornea kalınlıkları birinci grupta  $564.76 \pm 30.25$  mikron, ikinci grupta  $562.20 \pm 22.50$  mikron idi. Başlangıç göz içi basınçları birinci grupta  $21.83 \pm 3.15$  mmHg, ikinci grupta  $21.76 \pm 3.07$  mmHg olarak ölçüldü. Birinci gruptaki hastalara latanoprost %0.005-timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu, ikinci gruptaki hastalara latanoprost %0.005, günde bir defa akşam uygulandı. 10. gün, 1. ay, 3. ay, 4. ay göz içi basınçları sabah 08:00'da ölçülüp kaydedildi.

**Tablo 1.** Sabit kombinasyon kullanan hastaların demografik özellikleri

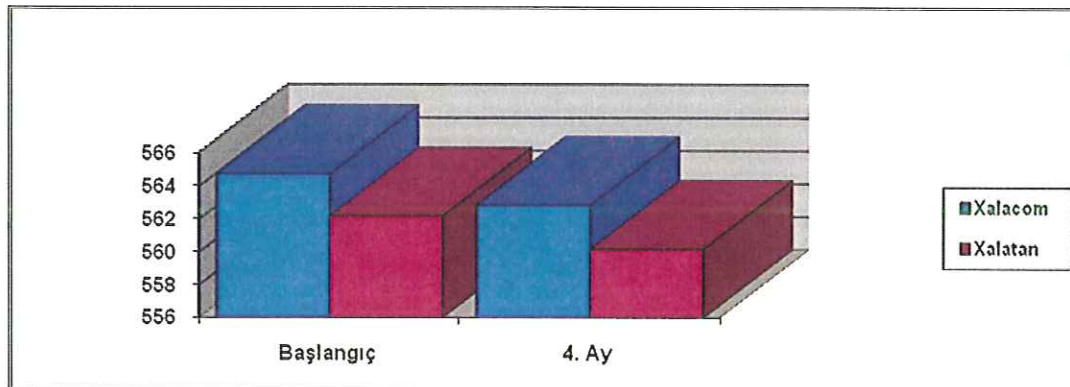
SABİT KOMBİNASYON KULLANAN HASTALAR		
	Sayı	%
Kadın	17	56.7
Erkek	13	43.3
	Min-Max	Ort-SD
Yaş( yıl)	43-65	54.73±6.49
Başlangıç GİB (mmHg)	17-29	21.83± 3.15
Başlangıç Santral Korneal Kalınlık (mikron)	490-630	564.76±30.25

**Tablo 2.** Latanoprost kullanan hastaların demografik özellikleri

LATANOPROST KULLANAN HASTALAR		
	Sayı	%
Kadın	16	53.3
Erkek	14	46.7
	Min-Max	Ort-SD
Yaş (yıl)	40-75	55.17±7.97
Başlangıç GİB (mmHg)	17-28	21.76±3.07
Başlangıç Santral Korneal Kalınlık (mikron)	515-620	562.20±22.50

İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Birinci grupta başlangıç korneal kalınlık  $564.76 \pm 30.25$  mikron olarak, ikinci grupta  $562.20 \pm 22.50$  mikron olarak ölçüldü. Dördüncü ayın sonunda birinci grupta  $562.86 \pm 29.21$  mikron, ikinci grupta  $560.20 \pm 21.68$  mikron olarak bulundu. İki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ )(Şekil 1).

**Şekil 1.** Santral Kornea Kalınlıkları

Her iki grupta da ilaç akşamları tek doz olarak uygulandı. Onuncu gün, 1. ay, 3. ay ve dördüncü ayda sabah 08:00'da göz içi basınçları ölçüldü. Hastaların başlangıç ortalama GİB'ları ile bu ölçümlerdeki ortalama GİB'ları karşılaştırıldı (Tablo 3, Tablo 4).

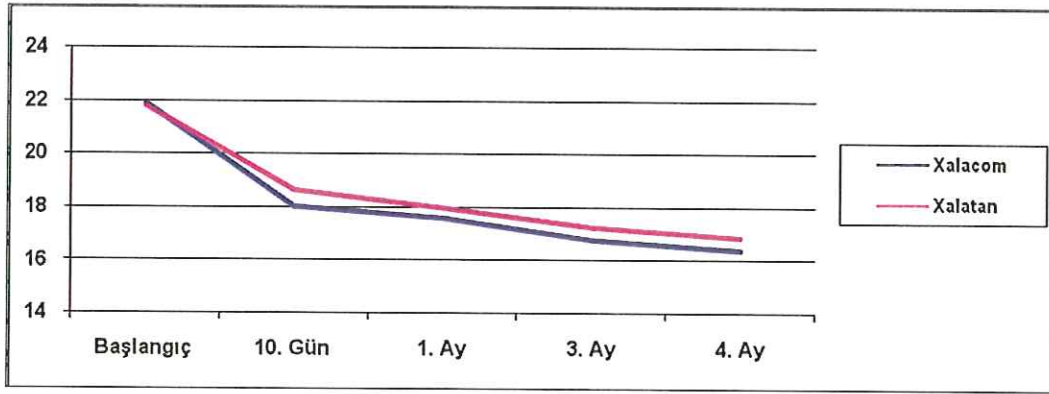
**Tablo 3.** Sabit kombinasyon kullanan hastalarda GİB dağılımı

GİB (mmHg)	Ort±SD
Başlangıç	21.83 ± 3.15
10. Gün	17.96 ± 2.33
1. Ay	17.58 ± 2.16
3. Ay	16.75 ± 1.78
4. Ay	16.35 ± 1.83

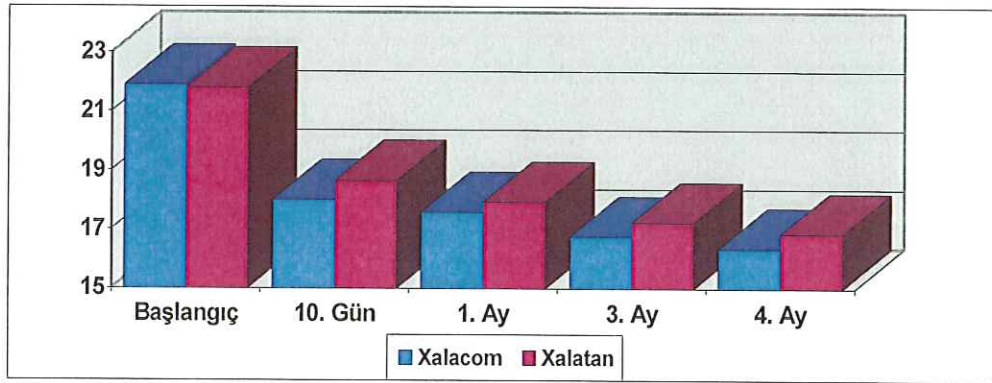
**Tablo 4.** Latanoprost kullanan hastalarda GİB dağılımı

GİB (mmHg)	Ort±SD
Başlangıç	21.76 ± 3.07
10. Gün	18.65 ± 2.28
1. Ay	17.93 ± 1.83
3. Ay	17.23 ± 1.54
4. Ay	16.86 ± 1.56

Başlangıç göz içi basınç düzeyi ile 10. gün, 1. ay, 3. ay, 4. ay ölçümleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da GİB'daki azalma istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $p=0.00$ ). Her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamış olsa da, klinik gözlemlerimiz latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonunu kullanan hastalarda göz içi basıncının daha düşük olduğunu göstermektedir (Şekil 2, Şekil 3).



Şekil 2. Aylara Göre GİB Dalgalanmaları Grafiği



Şekil 3. Aylara Göre GİB Dağılımı

3. ayda GİB'nin diurnal ritmini değerlendirmek için hastaların sabah 08:00'den başlayarak 10:00, 14:00, 16:00, 18:00'de göz içi basınçları ölçüldü. Sabah 08:00'deki değer iki grup için de, diğer saatlerdeki değerlere göre daha yüksekti. Gün içi GİB dalgalanması her iki grup için de anlamlı bulundu ( $p=0.00$ ). İki grup karşılaştırıldığında istatistiki sonuç birinci grup lehine anlamlıydı ( $p=0.00$ ) (Tablo 5, Tablo 6).

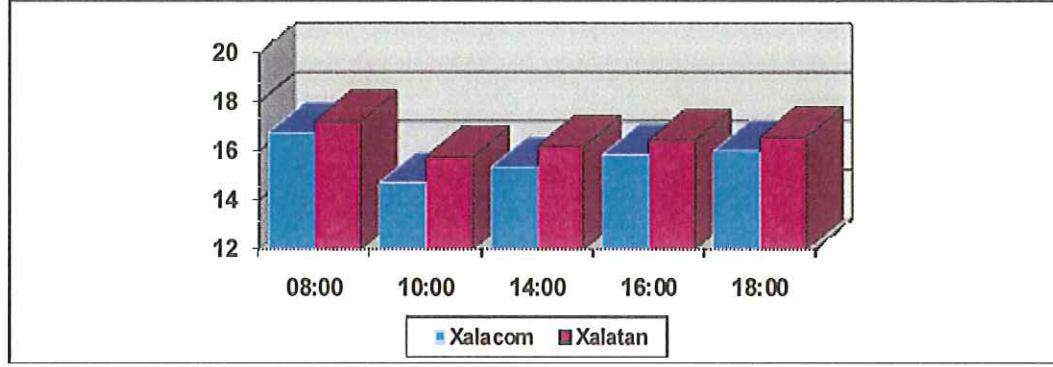
**Tablo 5.** Sabit kombinasyon kullanan hastalarda 3. ay Gün İçi GİB Dalgalanmaları

	Gün İçi Saatlere Göre GİB Dalgalanmaları (mmHg)
	Ort-SD
Saat 08:00	16.75 ± 1.78
Saat 10:00	14.71 ± 1.39
Saat 14:00	15.35 ± 1.02
Saat 16:00	15.86 ± 0.88
Saat 18:00	16.58 ± 1.26

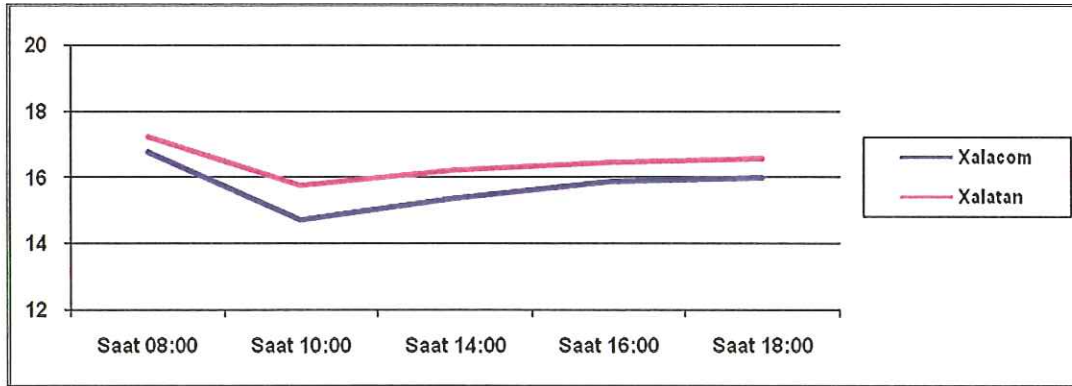
**Tablo 6.** Latanoprost kullanan hastalarda 3. ay Gün İçi GİB Dalgalanmaları

	Gün İçi Saatlere Göre GİB Dalgalanmaları (mmHg)
	Ort-SD
Saat 08:00	17.23 ± 1.54
Saat 10:00	15.76 ± 1.39
Saat 14:00	16.20 ± 1.32
Saat 16:00	16.45 ± 1.33
Saat 18:00	16.58 ± 1.21

İki grup arasındaki diurnal GİB farkı Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 3. Ay Gün İçi GİB Dağılımı



Şekil 5. 3. Ay Gün İçi GİB Dalgalanma Grafiği

Tedavi süresince hiçbir sistemik yan etki ve görme kaybı gözlenmedi. En sık görülen yan etki hem birinci grupta, hem ikinci grupta yanma, batma, kızarıklık gibi okuler irritasyon bulgularıydı. Latanoprost %0.005-timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu kullanan hastaların 9'unda yanma-batma (%30), 10'unda hafif-orta hiperemi (%33.2), 4 olguda kirpiklerde uzama (%13.3) görüldü. Altı hastada (%20) hiçbir yan etki gözlenmedi. Diğer grupta da benzer sonuçlar vardı. Dört hastada (%13.3) hiçbir yan etki gözlenmezken, 10 hastada yanma-batma (%33.3), 11 hastada hafif-orta hiperemi (%36.6), 2 hastada okuler ağrı (%6.6), 3 hastada kirpiklerde uzama (%10) görüldü. Her iki grupta da iriste pigmentasyon artışına rastlanmadı (Tablo 7, Tablo 8).



**Tablo 7.** Sabit kombinasyon kullanan hastalarda yan etki dağılımı

SABİT KOMBİNASYON KULLANAN HASTALAR		
	Sayı (n= olgu)	%
Yan etki yok	6	20
Okuler irritasyon (yanma-batma)	9	30
Hafif-orta hiperemi	10	33.3
Kirpiklerde uzama	4	13.3
Okuler ağrı	1	3.3
İriste pigmentasyon artışı	0	0

**Tablo 8.** Latanoprost kullanan hastalarda yan etki dağılımı

LATANOPROST KULLANAN HASTALAR		
	Sayı (n=olgu)	%
Yan etki yok	4	13.3
Okuler irritasyon (yanma-batma)	10	33.3
Hafif-orta hiperemi	11	36.6
Kirpiklerde uzama	3	10
Okuler ağrı	2	6.6
İriste pigmentasyon artışı	0	0

Çalışmamızda, görme alanını değerlendirmek için Octopus 900 otomatik perimetrisini kullandık. Latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonunu kullanan hastalarda başlangıç MD  $2.40 \text{ dB} \pm 1.93 \text{ dB}$  4. ayın sonunda ise  $1.27 \pm 1.04 \text{ dB}$  olarak bulundu. Sonuç istatistiki olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Latanoprost %0.005 kullanan grupta ise başlangıçta MD  $3.50 \pm 2.01 \text{ dB}$  4. ayın sonunda  $3.05 \pm 2.45 \text{ dB}$  olarak bulundu. Bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Primer açık açılı glokom sinsi, yavaş ilerleyen bilateral bir hastalıktır. Tedavideki asıl hedef, hastanın hayatı boyunca görmesini yeterli düzeyde tutabilmek ve görme alanı kaybını önlemektir. Günümüzde kullanılan glokom ilaçları, en önemli risk faktörü olan GİB'ni düşürmeye yöneliktir. Glokomda meydana gelen optik sinir hasarının birçok nedeni olsa da, en önemlisi GİB'ndeki artıştır. Göz içi basıncının kontrol altına alınması ile ilerleyici görme alanı kaybı hızının azaldığı, durduğu veya görme alanında düzelme olduğu bildirilmiştir (31,32). Ancak bilinmektedir ki, iyi kontrol edilmiş GİB'na rağmen bir grup PAAG hastasında görme alanı progresyon gösterebilmektedir (71). GİB'nin 20 mmHg'nın altına indirilmesine rağmen %80'lere varan ilerleyici görme alanı kaybı olduğu bildirilmiştir (72). Bu nedenle GİB kontrolü kadar görme alanının da korunması, mümkünse düzeltilmesi konusunda etki sağlayabilecek ilaçların tercih edilmesi eğilimi söz konusudur (73).

PAAG tedavisinde, GİB'nin yeterli düzeye düşürülemediği durumda ikinci bir ilaç tedaviye eklenir. İkinci ilaç, hastanın tedaviye uyumunu bozabilir. İki ilacın aynı şişede birleştirilmesi damla uygulama sayısını azaltacağından hastanın tedaviye uyumu daha iyi olacaktır. Ayrıca iki damla ayrı ayrı damlatıldığında, ilk damlatılan ikinci tarafından yıkanmış olacaktır ki bu istenmeyen bir durumdur.

Latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu PAAG tedavisi için geliştirilmiş sabit kombine ilaçlardan biridir. 2001 yılında kullanıma girmiştir. Latanoprost uveaskleral dışa akımı artırırken, timolol maleat ise hümör aköz yapımını azaltmaktadır. Yani bu iki bileşen aditif etkileşim içindedirler.

Çalışmamızda PAAG olan 30 hastaya latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu (1. grup), 30 hastaya da latanoprost %0.005 monoterapisi (2.grup) akşam tek doz olarak başlandı. Birinci grupta, GİB başlangıçta  $21.83 \pm 3.15$  mmHg iken dördüncü ay sonunda  $16.35 \pm 1.83$  mmHg olarak bulundu. İkinci grupta ise başlangıçta  $21.76 \pm 3.07$ mmHg iken, dördüncü ay sonunda  $16.86 \pm 1.56$  mmHg olarak ölçüldü.

Konstas ve ark. (74) yaptıkları 37 hastalık bir çalışmada sabit kombinasyon alan hastalarda, latanoprost monoterapisi alanlara kıyasla daha fazla GİB düşüşü yanında, daha iyi bir diurnal ritm gözlemişlerdir. Prospektif 8 haftalık her iki grupta da günde tek dozluk uygulama yapılmış, 8 hafta sonra ilaçlar tam tersi olacak şekilde uygulanmıştır.

Olguların 32 adeti daha önce glokom tedavisi alıyormuş, 5 olgu ise yeni tanı konulmuş. Çalışmada ilaçlarla ilgili olarak hiçbir olgu çalışmayı yarım bırakmamış, ancak 2 olguda diüurnal değerlendirmeleri hastalar devam ettirmemiş, bu nedenle çalışmadan çıkarılmışlardır. Bunun dışında ayrıca 1'er hastada latanoprost ve timolol maleat kullanımına cevapsız kaldıklarından çalışma dizaynından çıkarılmışlardır.

Higginbotham ve ark (75) 418 hasta üzerinde yaptığı çok merkezli, altı aylık çalışmada 138 olguya sabit kombinasyon, 140 olguya sadece latanoprost ve 140 olguya da sadece timolol maleat uygulamışlardır. Sabit kombinasyonun, bileşenlerine oranla GİB'ni daha etkin bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada ilginç olan bir sonuç da, olguların GİB değerlerinin düşük olarak idame olmasının 1 yıl boyunca devam ettiğiidir. Bu noktada timolol maleate'ın uzun süreli topikal kullanımında oluşan durumun tersine bir sonuç söz konusudur. Sabit kombinasyonun sadece latanoprostta göre bir üstünlüğü de GİB dalgalanmalarının dar bir alanda tutulabilmesidir.

Pfeiffer ve arkadaşları (65) çok merkezli yaptıkları çalışmada, sabit kombinasyonun içindeki bileşenlerle karşılaştırıldığında GİB'ni kontrol etmesi açısından çok daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada 436 timolol maleate günde iki kez kullanan glokom hastasına, 2-4 hafta sonra randomize olarak latanoprost ve sabit kombinasyon günde bir kez 1 damla kullanımına çevirilmiş. Kör olarak planlanan bu çalışmada çift gözlerde her iki göze, tek gözlerde ise sadece 1 göze ilaç damlatılmıştır. Çalışmanın sonucunda sabit kombinasyon kullanan grupta hem latanoprostun günde tek doz kullanımına hem de timolol maleat'ın günde iki doz kullanımına oranla anlamlı derecede GİB'nda düşme kaydedilmiştir. Ayrıca olguların GİB değerleri bir yıl boyunca da idame olarak düşük seviyelerde kalmıştır.

Benzer bir çalışma Diestelhorst ve ark (76) tarafından yapılmış. Yüz doksan hastayla, çok merkezli yapılan bu çalışmada 12 haftalık izlem sonucunda akşam tek doz latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu, akşam tek doz latanoprost %0.005 ve günde iki kez timolol arasında GİB düşüşü açısından anlamlı bir fark bulunamamış. Fakat günde tek ilaç kullanmanın, günde üç defa ilaç kullanmaya iyi bir alternatif olduğu belirtilmiş.

Hamacher ve ark. (77) bütün Almanya'da, doktorların ofis bazında katıldıkları bir çalışmada 308 merkezden 2199 hastayı en az 9 hafta boyunca değerlendirmişlerdir. Daha önceden aldıkları herhangi bir antiglokomatöz ilaç tedavi protokolünün sabit

kombinasyona değiştirilmesine karar verilen primer açık açılı veya oküler hipertansiyonu olan olgular bu çalışma kapsamına alınmıştır. 2.-3. aylarda GİB'da istatistiki olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

Konstas ve arkadaşları (78) yaptığı başka bir çalışmada bu defa 24 saatlik sabit kombinasyon akşam dozu ile timolol maleate'ın günde iki kez dozlaması arasında 24 saatlik GİB'nın takibi açısından fark olup olmadığını araştırmıştır. Sabit kombinasyonun daha etkin GİB azalması sağladığını göstermişlerdir Ayrıca bu çalışmanın sabit kombinasyonun akşam günde tek dozunun timolol maleat'ın günde iki dozuna göre üstünlüğü yanında primer açık açılı glokom hastalarında GİB dalgalanmasının sabit kombinasyon kullanan grupta daha dar sınırlarda tutulması gibi üstün bir özelliği de gösterilmiştir.

Rulo ve ark. (79) latanoprost alan hastalara timolol, timolol alan hastalara latanoprost eklemişler ve oluşan additif etkinin bariz şekikde GİB'ni düşürdüğünü göstermişlerdir.

Alm ve ark. (80) timolol ile tedavi edilen hastalara latanoprost ilave etmiş ve GİB'da anlamlı düşüş tespit etmişlerdir.

Magacho ve ark. (81) ise daha önceden timolol ve nonprostaglandin ilaç kullanan hastalarda latanoprost ve latanoprost-timolol kombinasyonuna geçmiş ve sonuçta ikinci tedavide anlamlı GİB düşüklüğü tespit etmiş. Latanoprost ve latanoprost-timolol kombinasyonu kullanan hastalar arasında ise anlamlı bir fark bulunmamış.

Dunker ve arkadaşları (82), Almanya'daki 271 genel oftalmoloğun herhangi bir sebepten, hastaların aldıkları glokom tedavisini sabit kombinasyona çevirdikleri bir çalışma yapmışlar. Binelliiki hasta bu kriterleri karşılamış ve olguların %71'i kombinasyon tedavisinden, %29'u ise monoterapiden sabit kombinasyona geçmişlerdir. Olguların %71'i yetersiz GİB kontrolü ve olguların %66'sı ise sadece tek ilaç kullanmanın konforunu yaşamak için ilaçları değiştirilen hastalardır. Olguların sadece 19'unda damlatma problemleri bildirilmiş, %97'sinde ise ilaç emniyetli bir şekilde bütün takip süresi boyunca kullanılmıştır. İlaç değişiminden sonra olgularda %14.8 oranında ortalama GİB'nda düşme kaydedilmiştir.

Glokom tedavisindeki önemli bir nokta da gün içindeki göz içi basıncı dalgalanmasını iyi kontrol edebilmektir. Sağlıklı kişilerde göz içi basıncı sabah erken saatlerde en yüksek, gece ise en düşük düzeydedir. Bunun sebebinin sabahları yüksek

olan plazma kortizol düzeyiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak glokom hastalarında GİB günün herhangi bir saatinde pik yapabilir (83).

Çalışmamızda göz içi basıncının diurnal ritmini değerlendirmek için 3. ayda hastalarımızın sabah 08:00 akşam 18:00 arasında beş ölçüm olacak şekilde göz içi basınçları kaydedildi. Birinci grupta göz içi basınçları  $16.75 \pm 1.78$  mmHg ile  $16.58 \pm 1.26$  mmHg arasında değişirken, ikinci grupta  $17.23 \pm 1.54$  mmHg ile  $16.58 \pm 1.21$  mmHg arasında değişim gösterdi. Sonuçlar istatistiki olarak anlamlıydı ( $p=0.00$ ).

Higginbotham ve arkadaşlarının (75) yaptığı çalışmada latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu verilen hastaların 26. haftadaki diurnal değişimi, tedavinin başlangıcına göre anlamlı olarak azalmıştır.

Aynı şekilde Stewart ve ark. (84) yaptığı çalışmada latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu akşam tek doz olarak verilmiş ve sabah 8-akşam 8 saatleri arasında 2 saatte bir göz içi basıncı değişimi ölçülmüş ve göz içi basıncı diurnal eğrisinde başlangıca göre azalma saptanmıştır.

Larsson'nun (85) yaptığı bir çalışmada latanoprost%0.005-timolol maleat %0.5 verilen hastaların sabah 08:00'den başlayarak saat başı GİB'ları ölçülmüş. Plasebo grubuna göre tüm ölçümlerde GİB anlamlı oranda daha düşük bulunmuş, sabah 03:00 ve 06:00'da en yüksek değerler tespit edilmiştir.

Yaptığımız çalışmada görme alanı değerlendirilmesinde Octopus-900 otomatik perimetrisini kullandık. Başlangıç ve 4 ay sonundaki MD değerleri karşılaştırıldığında sabit kombinasyon kullanan hastalarda başlangıç MD  $2.40 \text{ dB} \pm 1.93 \text{ dB}$  4. ayın sonunda ise  $1.27 \pm 1.04 \text{ dB}$  olarak bulundu. Sonuç istatistiki olarak anlamlıydı. Monoterapi alan hastalarda ise başlangıçta MD  $3.50 \pm 2.01 \text{ dB}$  4. ayın sonunda  $3.05 \pm 2.45 \text{ dB}$  olarak bulundu. Bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Çalışmamız görme alanı değerlendiren benzer çalışmalar içinde; sabit kombinasyon ve monoterapinin karşılaştırılmasında yurtdışında ve yurtiçinde yapılan ilk araştırmadır.

Turaçlı ve ark. (86) ise, karakteristik ve ilerlemiş görme alanı defekti bulunan ve ilk olarak latanoprost başlanan PAAG olgularında 6. ve 12. aylarda tekrarlanan akromatik görme alanında MD ve CPSD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme kaydetmişlerdir.

Genel olarak çalışmamızdaki her iki ilaç da hastalar tarafından iyi tolere edildi. Sistemik yan etki veya görme kaybına rastlanmadı. Her iki grupta en sık görülen yan etki

yanma, batma, kızarıklık gibi okuler iritasyon bulgularıydı. Birinci grupta 6 hastada (%20), ikinci grupta 4 hastada (%13.3) hiçbir yan etki gözlenmedi. Latanoprost %0.005-timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu kullanan hastaların 9'unda yanma-batma (%30), 10'unda hafif-orta hiperemi (%33.2), 4 olguda kirpiklerde uzama (%13.3) görüldü. Diğer grupta da benzer sonuçlar vardı. 10 hastada yanma-batma (%33.3), 11 hastada hafif-orta hiperemi (%36.6), 2 hastada okuler ağrı (%6.6), 3 hastada kirpiklerde uzama (% 10) görüldü. Her iki grupta da iriste pigmentasyon artışına rastlanmadı.

Higginbotham ve ark. (75) yaptığı çalışmada en sık iritasyona ait yanma, batma gibi şikayetler görülmüş.

Yine aynı şekilde Konstas ve ark. (78) yaptığı çalışmada da latanoprost-timolol sabit kombinasyonu kullanan hastalarda, tek timolol kullanan hastalara göre kaşıntı, batma ve hiperemi şikayetleri daha sık olarak tespit edilmiş.

Çalışmamızda her iki grupta da izlem süresi sonrasında bir miktar korneal incelleme tespit edilmiş fakat istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Lass ve ark (87) latanoprost-timolol sabit kombinasyonu ve timololün korneal kalınlığa etkisini karşılaştırmış, fakat anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir.

## 6. SONUÇLAR

Primer açık açılı glokom olgularında, latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu ve latanoprost monoterapisini karşılaştırdığımız bu çalışmada şu sonuçları elde ettik:

1- Klinik gözlemlerimiz sonucunda sabit kombinasyon-latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 kullanan olgularda başlangıç GİB'na göre 10. gün, 1. ay, 3. ay ve 4. ay GİB ölçümlerinde monoterapi-latanoprost kullanan olgulara göre daha belirgin bir azalma tespit ettik. Fakat istatistiki olarak iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da GİB'daki düşüş istatistiki olarak anlamlıydı ( $p=0.00$ ).

2- Olguların 3. ayda göz içi basıncındaki diurnal ritm değerlendirilmesinde sabit kombinasyon-latanoprost %0.005-timolol maleat %0.5 kullanan olgularda GİB'nın gün içerisindeki azalışı, monoterapi-latanoprost %0.005 kullanan hastalara göre istatistiki olarak anlamlı olarak bulundu ( $p=0.00$ ). Bu durumun timololün hem aköz hümör yapımını azaltması hem de ilave olarak dışa akımı arttırmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

3-İzlem süresi sonunda her iki grupta da korneal kalınlıktaki azalma anlamlılık göstermiyordu ( $p>0.05$ ).

4- Her iki grupta da en sık görülen yan etki hafif konjonktival hiperemi, yanma ve batma gibi irritasyon bulgularıydı. Görme bulanıklığı veya sistemik bir yan etkiye rastlanmadı.

5- İzlem süresi sonunda görme alanı sonuçlarını başlangıçla karşılaştırdığımızda, latanoprost %0.005-timolol %0.5 sabit kombinasyonu kullanan hastalarımızda MD değerindeki iyileşmenin diğer gruba oranla istatistiki olarak anlamlı olduğunu gözledik.Elde edilen bu bulgu, yurt içi ve yurt dışında yapılan ilk çalışmadır.



6- Sabit kombinasyon latanoprost-timolol maleat'ın günde tek doz damlatıldığında, latanoprost monoterapisine oranla GİB'nı daha iyi düşürdüğü, gün içi GİB dalgalanmalarını daha stabil tuttuğu, ayrıca görme alanı üzerine olumlu etkileri de göz önüne alındığında PAAG olgularında tercih edilebilir olduğunu düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Morgan JE. Genetics of glaucoma, Textbook of Ophthalmology, (eds) Easty DL and Sparrow JM, Oxford Med. 1998;1:702-708.
- 2- Ritch R, Shields MB, Krupin T. The Glaucomas, Mosby, St. Louis. 1996;2:717-725.
- 3- Lichter PR. Genetic clues to glaucoma's secrets. The L. Edward Jackson memorial lecture. Part 2. Am J Ophthalmol. 1994;117:706-27.
- 4- Crick RP, Vogel R, Newson RB. The visual field in chronic simple glaucoma and ocular hypertension: It's character, progress, relationship to the level of intraocular pressure and response to treatment. Eye J. 1989;3:536-46.
- 5- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of PhXA41 a new prostoglandin F2 alphaanalog, on aquaous humor dynamics on human eyes. Ophthalmology. 1993;100:1297-304.
- 6- Orhan M. Hümör Aköz Dinamiği. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI(edit): Glokom. SFN yayıncılık Ankara, 2003;22:4-10.
- 7- Shield MB. Aqueous humor dynamics, anatomy and physiology. Texbook of Glaucoma. Williams and Wilkins, Battimore. 1992;12:407-42.
- 8- Millar C, Kaufman PL: Aqueous humor. Secretion and dynamics. In Tasman W, Jaeger (eds). Duane's Foundations af Clinical Ophthalmology. Philadelphia; Lippincott- Raven, 1995.
- 9- Millar JC, Gobelt BT, Kaufman PL: Aqueous Humor Dynamics. Duane's Ophthalmology on CD-ROM. Tasman W, Jaeger EA (eds), Lippincott Williams and Wilkins Publishers, Inc. Philadelphia, 2002.
- 10- Whitacre MM, Emig MD, Hassanein K. Effect of buckling material on ocular rigidity. Ophthalmology. 1992;99:498-502.

- 11- Simone JN, Whitacre MM. The effect of intraocular gas and fluid volumes on intraocular pressure. *Ophthalmology*. 1990;97:238-43.
- 12- Velten IM, Bergua A, Horn FK, Junemann A, Korth M. Central corneal thickness in normal eyes, patients with ocular hypertension, normal-pressure and open-angle glaucomas a clinical study *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2000;217:219-24.
- 13- Bhan A, Browning AC, Shah S, Hamilton R, Dave D, Dua HS. Effect of corneal thickness on intraocular pressure measurements with the pneumotonometer, Goldmann applanation tonometer, and Tono-Pen Invest *Ophthalmol*. 2002;43:1389-92.
- 14- Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC. Factors related to the 4-year risk of high intraocular pressure. The Barbados eye studies. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):856-2.
- 15- Tielsch JM, Sommer A, Katz LJ. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991;266:369-74.
- 16- Aslan C, Beydağı H, Güngör K, Ergenoğlu T, Bekir N, Tuzcuoğulları T. Akut dinamik egzersizin göz içi basıncına etkisi. *Türkiye Klinikleri*. 2001;21:288-291.
- 17- Hennis A, Wu Sy, Nemesure B, Leske C, Barbados Eye Studies Group. Hypertension, diabetes and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2003;110:908-14.
- 18- Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol*. 1975;53:34-43.
- 19- Gordon MO, Beisler JA, Brandt JD, HEUER dk. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:714-20.
- 20- Daughy MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure: a reviewand metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:367-408.

- 21- Schieff H. Width and pigmentation of the angle of the anterior chamber. Arch Ophthalmol. 1957;58:510-2.
- 22- Schaffer RN, Schwartz A. Gonioscopy. Surv Ophthalmol. 1957;2:389-409.
- 23- Spaeth GL. The normal development of the human anterior chamber angle. A new system of descriptive grading. Trans Am Ophthalmol Soc. 1971;91:709-39.
- 24- Yanoff M, Duker JS: Ophthalmology. In: Choplin NT. Retinal Nerve Fiber Layer Analysis. Mosby.1998;217:1465-69.
- 25- Jonas JB. Morphological Aspects in the Diagnosis and Pathogenesis of Glaucomatous Optic Neuropathy. Glaucoma. Decision Making in Therapy. Springer Verlag, Prog Retin Eye Res. 1996;19(1):51-63.
- 26- Tamçelik N. Görme alanı. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS (edit) : Glokom. SFN Yayıncılık Ankara 2003;41:12-19.
- 27- Tamçelik N, Karatum F, Sürel Z. Başlangıç glokom olgularında otomatik ve kompute perimetrenin yeri, Türk Oftalmoloji Gazetesi. 1990;20:475-479.
- 28- Sample PA, Johnson CA. Optimum parameters for short wave length automated perimetry. J Glaucoma. 1996;5:375-383.
- 29- Suyugül N. Glokomun Sınıflandırılması, Epidemiyolojisi ve Genetiği. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS (edit) : Glokom. SFN Yayıncılık Ankara 2003;2:63-64.
- 30- Cric RP, Vogel R, Newson RB, Hunt B, Shipley M, Blackmore H, Bulpitt CJ. Relationship between intraocular pressure and visual field progress in chronic simple glaucoma and ocular hypertension. J Glaucoma. 1985;7:208-19.
- 31- Vogel R, Cric RP , Newson RB, Shipley M, Blackmore H, Bulpitt CJ. Association between intraocular pressure and visual field in chronic simple glaucoma. Br J Ophthalmol. 1990;74:3-6.

- 32- Schulzer M, Mikelberg FS, Drance SM. Some observations between intraocular pressure reduction and progression of glaucomatous visual loss. *Br J Ophthalmol.* 1987;71:486-8.
- 33- Frase S, Wormald R. Epidemyology of glaucoma. *Ophthalmology: Yanoff M, Duker JS. Mosby.* 2007;210:41-9.
- 34- Ertürk h. Primer Açık Açılı glokom. Turaçlı ME, Önal M, Yalvaç IS (edit) : *Glokom. SFN Yayıncılık Ankara, 2003;6:69-76.*
- 35- Eryılmaz TE. Glokomda patoloji ve etyopatogenez. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi.* 1992;1:9-13.
- 36- Hart Jr WM . *Adler's Physiology of Eye.* 9th ed. St Louis: Mosby-Year Book Inc. 1992:228-68.
- 37- Freddo TF. The Glenn A Fry Award Lecture 1992: Aqueous humor proteins: A key for unlocking glaucoma? *Optom. Vis Sci.* 1993;70:265-70.
- 38- Russel P, Koretz J, Epstein DL Is primary open angle glaucoma caused by small proteins? *Medical Hypothesis.* 1993;41:455-8.
- 39- Shields MB. *Textbook of Glaucoma.* 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1992:172-97.
- 40- Bekir N. Glokomda tıbbi tedavinin yan etkileri. *Glokom. Editörler; Fırat E, Atilla H, Evren Ö. Ankara, Onur Matbaacılık, 2006;175-185.*
- 41- Shields MB. Cholinergic stimulators. *Texbook of Glaucoma.* Williams and Wilkins, Baltimore 1998;384-397.
- 42- Turaçlı E. Tıbbi Tedavi. Turaçlı ME, Önal M, Yalvaç IS (edit) : *Glokom. SFN Yayıncılık Ankara, 2003;163-183.*
- 43- Shields MB. Adrenergic stimulators. *Texbook of Glaucoma.* Williams and Wilkins, Baltimore. 1998;398-412.

- 44- Gharagozloo NZ, Rely SJ, Brubaker RF, Aqueous flow is reduced by the alpha-adrenergic agonist, apraclonidine hydrochloride (ALO 2145). *Ophthalmology*. 1988;95:1217-20.
- 45- Toris CB, Lafoya ME, Camras CB, Yablonski ME. Effects of apraclonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology*. 1995;102:456-61.
- 46- Brown RH, Stewart RH, Lynch MG, Crandall AS, Mandell AI, Wilensky JT. ALO 2145 reduces the intraocular pressure elevation after anterior segment laser surgery. *Ophthalmology*. 1988;95:378-84.
- 47- Krupin T, Stak T, Feitle MR. Apraclonidine pretreatment decreases the acute intraocular pressure rise after laser trabeculoplasty or iridotomy. *J Glaucoma*. 1992;1:79-86.
- 48- Coakes RL, Brubaker RS. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:2045-8.
- 49- Levobunolol Study Group T. Levobunolol: A beta adrenoceptor antagonist effective in the long-term treatment of glaucoma. *Ophthalmology*. 1985;92:1271-6.
- 50- Serle JB, Lustgarten JS, Podos jm. A clinical trial of metipranolol, a noncardioselective beta adrenergic antagonist in ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:302-7.
- 51- Geyer O, Lazar M, Novack JD, Shen D, Eto CY. Levobunolol compared with timolol: a four-years study. *Br J. Ophthalmol*. 1988;72:892-6.
- 52- Lutjen- Drecoll E, Lonnerholm G, Eichorn M. Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. *Graefes Arch Ophthalmol*. 1983;220(6):285-291.
- 53- Dailey RA, Brubaker RF, Bourne WM. The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. *Am J Ophthalmol*. 1982;93:232-7.

- 54- Lippa EA, Carlson LE, Ehinger B. Dose-response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol*. 1992;100:495-9.
- 55- Turaçlı ME. Prostaglandin Analogları. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): *Glokom*. SFN yayıncılık Ankara, 2003;176-178.
- 56- Watson P, Stjernschantz J. Latanoprost Study Group. A six month randomized double-masked study comparing latanoprost to timolol in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 1996;103:126-37.
- 57- Camras CB, United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A six month, masked, multi-center trial in the United States. *Ophthalmology*. 1996;103:138-147.
- 58- Stewart WC, Mundorf T, Haque R, Brown A, Kapik B, Shams N. Comparison of the IOP-lowering efficacy and safety of the docosanoidunoprostone isopropyl 0.15% versus timolol malet 0.5% dosed twice daily for 8 months in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:557-570.
- 59- Susanna R Jr, Giampani J Jr, Borges AS, Vessani RM, Jordao LS. A double-masked, randomized clinical trial comparing latanoprost with unoprostone in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2001;108:259-63.
- 60-Robertson SM, Sullivan EK, Silver LH, Bergamini M, Krueger S, Weiner AL, et al. Differences between black and non black patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension in IOP-lowering response to travoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl*. 2001;42:559-573.
- 61- Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandine analogs in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 1999;14:114-23.
- 62- Stamber RL, Lieberman MN, Drake MV. Prostaglandins. In: Buckwalter W, (ed). *Becker- Shaffers's Diagnosis and Therapy of Glaucoma*. Mosby, St. Louis. 1999:498-07.

- 63- Ocakođlu Ö. Hiperozmotik Ajanlar. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS (edit) : Glokom. SFN Yayıncılık Ankara, 2003;5:184.
- 64- Türker G. Hiperozmotikler Ankara Oftalmoloji Derneđi Akademik Eđitim Programı XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu klinik Uygulamalı Glokom Kursu, Hasanreisodđlu B ve Ark. Yıldırım Basımevi, Ankara 1992;114-116.
- 65- Pfeiffer N. European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002;240(11):893-99.
- 66- Yanoff M, Duker JS: Ophthalmology. In: Aslanides IM, Katz LJ. Argon Laser Trabeculoplasty and peripheral iridectomy. Mosby.1998;235:1667-81.
- 67- Barnes SD, Campagna JA, Dirks MS, Doe EA. Comparison of brimonidine 0.2% to apraclonidine 1% for control of intraocular pressure spikes after argon laser trabeculoplasty. Ophthalmology. 1999;106:2033-7.
- 68- Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, Noecker RJ, Marcellino G. Q-switched 532 nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty). Ophthalmology. 1998;105:2082-90.
- 69- Kramer TR, Noecker RJ. Comparison of morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eyes bank eyes. Ophthalmology. 2001;108:773-9.
- 70- Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculotomy in primary open angle glaucoma. Eye. 2001;15:197-201.
- 71- Mesmer C, Flammer J, Stümfig D. Influence of betoxolol and timolol on visual fields of patients with glaucoma. Am J Ophthalmol. 1991;112:678-81.
- 72- Pohjanpelto P. Long term prognosis of visual field in glaucoma simplex and glaucoma capsulare. Acta Ophthalmol. 1985;63:418-23.



- 73- Turaçlı ME, Özden RG, Bardak Y, Yazıcıoğlu KM. Normal tansiyonlu glokomda betaksololün görme alanı ve okuler kan akımı üzerindeki erken dönem etkisi. *T Klin Oftalmol.* 1995;4:345-9.
- 74- Konstas GP, Boboridis K, Tzetzis D, Kallinderis K, Jenkins JN, Stewart WC. Twenty-four-Hour Control With Latanoprost-Timolol-Fixed Combination Therapy vs Latanoprost Therapy. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:898-902.
- 75- Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:915-922.
- 76- Diestelhorst M, Larsson LI, for the European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed-combination of latanoprost and timolol in evening versus the individual components. *Ophthalmology.* 2006;113:70-76.
- 77- Hamacher T, Schinzel M, Schölzel-Klatt A, Neff HM, Maier H, Schlaffer G, et al. Short term efficacy and safety in glaucoma patients changed to the latanoprost 0.005 %/timolol maleate 0.5 % fixed combination from monotherapies and adjunctive therapies. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1295-1298.
- 78- Konstas GP, Symeon Lake, Economou AI, Kaltsos K, Jenkins JN, Stewart WC. 24-Hour Control With a Latanoprost-Timolol Fixed Combination vs Timolol Alone. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1553-1557.
- 79- Rulo A H, Greve E L, Hoyng P F. Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F2 alpha analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:899-902.
- 80- Alm A, Widengard I, Kjellgren D, Söderström M, Friström R, Heijl A, Stjerschantz J. Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:12-16.

- 81- Magacho L, Reis R, Shetty RK, Santos LC. , Avila MP. Efficacy of Latanoprost or Fixed Combination Latanoprost-Timolol in Patients Switched from a Combination of Timolol and a Nonprostaglandin Medication. *Ophthalmology*. 2006;113(3):442-445.
- 82- Dunker S, Schmucker A, Maier H. Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study Group. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther*. 2007;24(2):376-86.
- 83- Zeimer RC. circadian variations in intraocular pressure. Ritch R, Shields MB, Krupin T (eds): *The glaucomas*. 1996;1:429-445.
- 84- Stewart JA, Day DG, Sharpe ED, Stewart WC. Efficacy and safety of latanoprost and timolol maleate fixed-combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:242-246.
- 85- Larsson LI. Effect on intraocular pressure during 24 hours after repeated administration of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in patients with ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2001;10(2):109-14.
- 86- Turaçlı ME, Fitöz S, Tekeli O, Doğan S, Dürük K, Akyar S. Uzun süreli latanoprost ile tedavi edilen primer açık açılı glokomlu olgularda renkli Doppler ultrasonografi ve otomatik perimetrideki değişimler. *MN Oftalmoloji* 2002; 9:344-7
- 87- Lass JH, Eriksson GL, Osterling L, Simpson CV, for the Latanoprost Corneal Effects Study Group. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol, and timolol. *Ophthalmology*. 2001;108:264-271.