

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA TOPİKAL SABİT  
KOMBİNASYON İLAÇ TEDAVİLERİNİN ETKİNLİK VE  
OKÜLER TOLERABİLİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. MURAT ATABEY ÖZER**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. CEM YILDIRIM  
DENİZLİ-2009**

Prof.Dr. Cem YILDIRIM danışmanlığında Dr. Murat Atabey ÖZER tarafından yapılan “Primer Açık Açılı Glokomda Topikal Sabit Kombinasyon İlaç Tedavilerinin Etkinlik ve Oküler Tolerabilitelerinin Karşılaştırılması” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Doç.Dr. Avni Murat AVUNDUK

ÜYE Prof.Dr. Cem YILDIRIM

ÜYE Prof.Dr. Volkan YAYLALI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

21.10.2010  
Z. Aslı

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GİB VE GÜNLÜK GİB DEĞİŞİMİ	2
GLOKOMDA TANI YÖNTEMLERİ	3
MERKEZİ KORNEA KALINLIĞI VE GLOKOM	4
PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM	4
KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	6
PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA TEDAVİ	6
GEREÇ VE YÖNTEM	15
BULGULAR	18
TARTIŞMA	29
SONUÇLAR	40
ÖZET	41
YABANCI DİL ÖZETİ	43
KAYNAKLAR	45

## TABLÖLAR ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo-1:</b> Gruplarının demografik özellikleri.	<b>18</b>
<b>Tablo-2:</b> Grupların tedavi başlanmadan önceki GİB ortalamaları ve MKK ortalamaları.	<b>19</b>
<b>Tablo-3:</b> Grup 1 (BTSK) için ilaç başlanmadan önce ve ilaç başlandıktan 2 ay sonraki gün içi GİB ölçümleri.	<b>20</b>
<b>Tablo-4:</b> Grup 2 (DTSK) için ilaç başlanmadan önce ve ilaç başlandıktan 2 ay sonraki gün içi GİB ölçümleri.	<b>20</b>
<b>Tablo-5:</b> Grup 3 (LTSK) için ilaç başlanmadan önce ve ilaç başlandıktan 2 ay sonraki gün içi GİB ölçümleri.	<b>21</b>
<b>Tablo-6:</b> Grupların başlangıçta ve 2. aydaki gün içi tüm GİB ölçümlerinin ortalamaları.	<b>23</b>
<b>Tablo-7:</b> Grupların ilaçlar başlandıktan sonra 2. aydaki GİB düşüş miktarları ve düşüş yüzdeleri.	<b>24</b>
<b>Tablo-8:</b> Gruplardaki tüm hastaların ilk damla damlatıldıktan hemen sonra 5. dakikada ve 2. ayda ODS kullanılarak kaydedilen yan etkiler.	<b>25</b>
<b>Tablo-9:</b> Grup 1 (BTSK) ve grup 2 (DTSK)' nin yan etki skorlarının karşılaştırılması.	<b>26</b>

**Tablo-10:** Grup 1 (BTSK) ve grup 3 (LTSK)' nin yan etki skorlarının karşılaştırılması. **27**

**Tablo-11:** Grup 2 (DTSK) ve grup 3 (LTSK)' nin yan etki skorlarının karşılaştırılması. **28**

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil-1:</b> Grupların ilaçlar başlanmadan önceki gün içi GİB değişimi.	<b>22</b>
<b>Şekil-2:</b> Grupların ilaçlar başlandıktan sonra 2. aydaki gün içi GİB değişimi.	<b>22</b>
<b>Şekil-3:</b> Grupların başlangıçtan 2. aya GİB ortalamaları değişimi.	<b>23</b>

## KISALTMALAR

**PAAG:** Primer açık açılı glokom.

**GİB:** Göz içi basıncı.

**BTSK:** Brimonidin tartrat % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

**DTSK:** Dorzolamid hidroklorür % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

**LTSK:** Latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

**MKK:** Merkezi korneal kalınlık.

**DKT:** Dinamik kontür tonometri.

**HRT:** *Heidelberg* retinal tomografi.

**OCT:** Optik koharent tomografi.

**GA:** Görme alanı.

**BUT:** *Break up time test.*

**ODS:** *Ocular discomfort scala.*

**SD:** Standart deviyasyon.

**MAO:** Monoamin oksidaz.

## GİRİŞ

Glokom, optik sinir başında ilerleyici atrofi, retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyon ve görme alanı kayıpları oluşturan; tedavi edilmediği zaman optik atrofi yaparak görme kaybına neden olan, kronik, ilerleyici, iskemik bir optik nöropatidir (1). Çeşitli glokom türleri için farklı sınıflamalar önerilmiştir; iridokorneal açının durumuna göre açık açılı ya da kapalı açılı, ilerleyici glokomatöz iskemik optik nöropatiye sebep olan başka faktörlerin varlığına göre primer ya da sekonder, glokomun başlangıç yaşına göre konjenital, çocukluk çağı ya da erişkin glokomu olarak sınıflandırılmaktadır. Basit kronik glokom olarak da isimlendirilmekte olan primer açık açılı glokom (PAAG); göz içi basıncında (GİB) yükselme, optik sinir başında çanaklaşma, görme alanında kayıplarla giden bir hastalıktır. Sinsi başlangıçlı, ilerleyici, çift taraflı bir anterior optik nöropati türüdür. Genel olarak PAAG' lar en yaygın görülen tür olup tüm olguların %55' ini oluşturur (2).

Primer açık açılı glokom güncel tedavisi, hastaya tanı konulduğu anda ömür boyu topikal ilaç kullanımını ve hasta takibini gerektirmektedir. Topikal tedavi ile göz içi basıncında düşüş ve optik sinir başı vasküler perfüzyonunda iyileşme sağlanıp; hastalığın etkileri önlenilmekte, azaltılabilmekte veya hastalığın progresyon hızı yavaşlatılabilmektedir. Glokomun başlangıç tedavisi göz içi basıncını düşürmek üzere bir veya daha fazla glokom ilacının topikal kullanılmasına dayanmaktadır. Tedavide bir topikal ilacın yeterli olmadığı durumlarda, ikili veya üçlü ilaç tedavileri uygulanmaktadır. İkili veya üçlü tedaviler ayrı ayrı uygulanabildiği gibi sabit kombine ilaçlar şeklinde de kullanılabilir. Sabit kombinasyon tedavilerinin pozoloji, kullanım rahatlığı ve yan etkiler açısından, birden çok ilacın bir arada kullanımına göre daha avantajlı olduğu gözükmektedir (3, 4). Bu amaçla bizim çalışmamızda yeni bir topikal sabit kombinasyon olan brimonidin tartrat % 0,2 / timolol maleat % 0,5 (BTSK), latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 (LTSK) ve dorzolamid hidroklorür % 0,2 / timolol maleat % 0,5 (DTSK) topikal ilaç tedavilerinin etkinlik ve oküler tolerabiliteleri yönünden farklılıkları araştırılacaktır.



## GENEL BİLGİLER

Optik sinir başında çukurlaşmaya yol açan, retina gangliyon hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize, özel görme alanı kayıpları oluşturan, tedavi edilmediği zaman körlükle sonuçlanan kronik, ilerleyici optik nöropati meydana getiren kompleks bir grup hastalığa glokom denir. Genellikle her iki gözde görülmekle birlikte simetrik değildir. Glokom dünya çapında geriye dönüşsüz ve önlenebilir körlüğün en önde gelen nedenidir. Glokomun görülme insidansı çeşitli yazarlara göre %0,47 ile %8 arasında değişmektedir. Aynı zamanda bu insidans yaşla birlikte artmaktadır. Glokomun tanı ve takibinde göz içi basıncı ölçümünün büyük önemi vardır. Nitekim göz içi basıncı halen glokomatöz hasar gelişiminde en önemli risk faktörüdür (5, 6).

### GİB VE GÜNLÜK GİB DEĞİŞİMİ

Göz küresi, yapısını ve optik özelliklerini devam ettirebilmesi için yeterli ve sürekli bir iç basınca sahip olması gerekmektedir. Bunu hüner aköz olarak adlandırılan, silyer cisimden salgılanıp ön segment içini dolduran sıvı sağlamaktadır. Hüner aköz sürekli olarak salgılanıp yenilenmektedir. Salınım hızı ve gözden çıkışındaki ayarlamalar yoluyla göz içi basıncı düzenlenmektedir. Göz içi basıncı her insanda aynı düzeyde değildir. Normal popülasyonda göz içi basıncı dağılımı 10-21 mmHg arasında değişmektedir (7).

GİB gün içerisinde kardiyak ve solunum aktivitelerine göre değişebilmektedir. Günlük GİB değişimi ortalama 3-5 mmHg' dir. GİB genellikle sabahları daha yüksek ölçülmektedir. Bu dalgalanmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Plazma kortizol düzeyinin bunda etkili olabileceği düşünülmektedir. GİB bazı insanlarda akşama doğru yükselmektedir. Çalışmalar bunun dışında iki farklı grup daha göstermiştir. Üçüncü grup akşam GİB yüksekliği ile giden, dördüncü grupta düz olarak adlandırılan ve gün içinde büyük değişim göstermeyen gruptur (8).

## **GLOKOMDA TANI YÖNTEMLERİ**

### **Göz İçi Basıncı Ölçümü**

**Goldmann Tonometrisi:** Biyomikroskoba takılı olarak kullanılan bu alet çift prizma aracılığı ile cihazdan gelen ışığı ikiye ayırması sonucu korneada temas ettiği dairesel alanın optik olarak iki yarım halka şeklinde görülmesine neden olmaktadır. Yarım halkalar yatay ekseninde birinin açıklığı yukarı diğerinin açıklığı aşağı bakar şekildedir. Ölçüm gerçekleştirilirken korneal alan düzleştiğinde yarım halkaların iç kısımları üst üste gelecek şekilde aletin gövdesi üzerindeki düğmeden güç ayarlanmaktadır. Alet üzerinden okunan değer 10 ile çarpılarak GİB değeri bulunmaktadır (9).

**Pascal Dinamik Kontur Tonometresi (DKT):** DKT doğrudan ve devamlı GİB ölçümü yaparak kornea kalınlığından ve kornea kurvatüründen bağımsız değerler elde edilmesini sağlamaktadır. Çalışma prensibi tonometre ile kornea ön yüzünün birbirine temas etmesi sonucu kornea iç yüzüne uygulanan basıncın aletin ucundaki sensörlerce okunması esasına dayanmaktadır. Gözde her zaman var olan basıncın en düşük olduğu an diyastol basıncı, en yüksek olduğu an ise sistol basıncıdır. DKT ile göz içi basıncındaki kalp atımı ile belli bir aralıkta yükselip alçalma hareketliliği ölçülebilmektedir (10).

### **Gonyoskopi**

İridokorneal açının aynalı kontakt lenslerle muayenesine gonyoskopi adı verilmektedir. Açık detaylarının iyi seçilebilmesi için biyomikroskopik indirekt gonyoskopi en uygun yöntemdir. Açık elemanları yukarıdan aşağıya doğru; *Schwalbe* hattı, trabekulum, *schlemm* kanalı, sklera mahmuzu, silyer cisim ve iris proseslerinden oluşmaktadır (11).

### **Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifleri İnceleme Yöntemleri**

*Heidelberg* retinal tomografi (HRT), optik diskin üç boyutlu görüntüsünü oluşturup çeşitli değişkenleri normal popülasyondan oluşturulan veri tabanı ile karşılaştırarak optik diskteki değişimleri analiz etmektedir. Retina sinir lifleri incelemesinde tarayıcı lazer polarimetri ve optik koharent tomografi (OCT) en sık kullanılan yöntemlerdir (12).

### **Görme Alanı**

Görme alanı, sabit bir noktaya bakarken görülebilen tüm alan olarak tanımlanabilir. Sınırları üstte 60, nazalde 65, altta 75 ve temporalde 100 derecedir. Günümüzde *Humphrey* ve *Octopus* otomatik perimetreleri en çok kullanılan görme alanlarıdır. Günümüzde glokom tanısı koymada ve glokom hastalarının takibinde önemli bir yeri vardır (13).

### **MERKEZİ KORNEA KALINLIĞI VE GLOKOM**

Glokomun tanı ve tedavisinde göz içi basıncının doğru ölçülmesi en önemli aşamayı oluşturmaktadır. Merkezi kornea kalınlığının (MKK) göz içi basıncı ölçümüne etki ettiği gösterilmiştir. MKK pakimetre denen aletlerle ölçülmektedir. İnce kornealarda basınca bağlı daha fazla bir deformasyon olur, bu da göz içi basıncının düşük saptanma nedenini kısmen açıklamaktadır. Kalın korneaları çöktürmek ve düzleştirmek için daha fazla basınca ihtiyaç vardır. Böylece göz içi basıncı daha yüksek ölçülecektir. MKK' da ortalama her 50 mikronluk sapma için normal gözlerde 1,1 mmHg; glokom ve glokom şüphesi olan gözlerde 2,5 mmHg' lık göz içi basıncı farklılığı oluşmaktadır. Korneanın merkezi kalınlığı normalde 520 mikron dolayında olup periferal bölümü asimetrik olarak kalınlaşmakta ve limbusa doğru 650 mikrona ulaşmaktadır (14, 15).

### **PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM**

PAAG açık ön kamara açısı ve 21 mmHg üzerinde göz içi basıncı ile birlikte, optik sinir liflerinde edinsel kayıp ve görme alanında anormalliklerle giden, erişkinlerde görülen kronik, bilateral, sıklıkla asimetrik bir optik nöropatidir. Primer açık açılı glokom, 40 yaş üzerinde yaklaşık her 100 kişiden birini etkileyecek şekilde en sık görülen glokom türüdür (11).

### **Primer Açık Açılı Glokom Risk Faktörleri**

Yüksek göz içi basıncı, PAAG' da en önemli risk faktörüdür. Ancak hastalıklı ve sağlıklı ayırımı yalnız göz içi basıncına dayanılarak yapılamaz. Göz içi basıncı yüksekliği tedavi edilebilir tek risk faktörüdür. Göz içi basıncı arttıkça optik sinir hasarı artmaktadır. Optik disk çukurluğundaki genişleme her zaman glokom anlamına gelmez. Nöroretinal kenarda edinsel ve ilerleyici incelmeye PAAG' un esas

bulgusudur. Optik diskteki çukur/disk oranı ne kadar büyükse görme alanı kaybı da o kadar fazla olur. PAAG insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. PAAG siyah ırkta beyazlara oranla daha fazla görülmektedir. Aynı yaştaki kadın ve erkekler arasında glokom görülme sıklığı arasında fark yoktur. Ailesel faktörler PAAG' a yatkınlıkta rol oynamaktadır ve multifaktöryel geçiş göstermektedir. Ailevi glokom olguları %13-47 arasındadır. Bugüne kadar PAAG' a neden olan 6 farklı gen saptanmıştır. Yüksek miyoplarda PAAG görülme sıklığı fazladır. Sosyoekonomik durumu düşük bireylerde PAAG görülme olasılığı yüksektir. *Diabetes Mellitusu* olan hastalarda PAAG görülme sıklığı 3 kat artmıştır. Kronik Hipertansiyon, optik sinir başındaki otoregülasyonu bozar. Diastolik kan basıncı düştüğü zaman optik sinir perfüzyonu bozulur ve sinir başı hasarı oluşur. Diastolik kan basıncı 30-40 mmHg'nın altında olan hastalarda glokom oluşma olasılığı 6 kat daha fazladır. Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi damarsal etkileri nedeni ile göreceli risk faktörleridir. Migren ve tiroid oftalmopati de göz içi basıncı artışına neden olan diğer sistemik nedenlerdir (16).

### **Primer Açık Açılı Glokomda Optik Disk Değişiklikleri**

PAAG' da görülen glokomatöz optik nöropati retinal ganglion hücresi ölümü sonucu ortaya çıkar. Optik disk santralindeki çukurluğun optik diske oranına çukur/disk oranı denir. Çukur/disk oranını 0,3' den fazla ve iki göz arasındaki farkın 0.1' den fazla olması glokom şüphesini doğurur. Çukur/disk oranı arttıkça çanak yuvarlaklaşır ve soluklaşır. Lamina kribrosanın delikli yapısı görülür hale gelir. Glokomdaki optik sinir harabiyeti, diğer tipteki optik nöropatilerden farklı olup; retina ganglion hücre aksonları dışında glial doku harabiyeti ile de karakterizedir. Optik disk hasarını açıklamaya çalışan çeşitli teoriler bulunmaktadır (17).

**Mekanik Teori:** Yüksek göz içi basıncı skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrosanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Bazı bölgelerde kollajen doku liflerinin az olması lamina kribrosanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına neden olur. Bu distorsiyon aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye yol açar (17).

**İskemik Teori:** Göz içi basıncının düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi göz içi basıncı yüksekliği dışında başka faktörlerin de optik nöropatiden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Optik sinir başını besleyen damarlardaki perfüzyon basıncı düşüklüğü doku beslenmesini etkiler. Perfüzyon basıncı gözdeki arterler ve venler arasındaki basınç farkıdır. Oküler kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru vasküler rezistans ile ters orantılıdır. Sistemik hipotansiyon oküler kan akımını azaltan önemli bir faktördür. Glokomlu olgularda özellikle nokturnal diyastolik kan basıncı önemli ölçüde düşmektedir. Bu da oküler kan akımını bozarak glokomatöz optik nöropatiye neden olmaktadır (17).

### **KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR**

PAAG, sinsi ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Çoğu zaman asemptomatiktir. Duyarlı kişilerde baş ağrısı ile kendini gösterebilir. Hafif kornea ödemeine bağlı ışıktan rahatsız olma, ışık etrafında renkli halkaların görülmesi ve geçici bulanık görüşe neden olabilir. Bazı olgular da görme alanı kaybı ile başvururlar. PAAG'da göz içi basıncı 21 mmHg'nın üzerindedir. Bazı olgularda 40 mmHg, hatta 60 mmHg seviyelerine kadar çıkabilir. Optik disk çukurluğunda artış hastalık için karakteristiktir. Çukur/disk oranının 0,5' in üzerinde olması glokom için özellikli kabul edilir. Nöroretinal kenarda incelme, optik disk damarlarında nazale doğru kayma, bu damarların disk üzerinde seyrederken kıvrılmaları ve dirseklenmeleri, optik disk kenarında mum alevi tarzı kanamalar ve görme alanında glokomatöz defektler diğer bulgulardır (18).

### **PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA TEDAVİ**

Güncel glokom tedavisinin ana hedefi, en az yan etki ile görme işlevinin korunmasıdır. Yükselmiş göz içi basıncı glokomda en önemli risk faktörü olduğundan her hastanın tedavi planında hedef göz içi basıncı belirlenmelidir. Hedef göz içi basıncı, uygulanan tedavi ile glokomun ilerlemesine engel olacak göz içi basıncı düzeyidir (19). Primer açık açılı glokomda tedavi; tıbbi ve cerrahi olarak ikiye ayrılabilir. Cerrahi tedavi de lazer trabeküloplasti ve insizyonel cerrahi diye sınıflandırılabilir.

**Laser Trabeküloplasti:** Argon lazer trabeküloplasti ve selektif lazer trabeküloplasti ilaçlarla tatmin edici göz içi basıncı düşüşünün sağlanamadığı ya da yaşlılarda olduğu gibi medikal tedaviye uyumun olmadığı hastalarda tercih edilebilir. Burada amaç hüner aközün trabeküler ağdan dışarı akımının arttırılmasıdır (20).

**İnsizyonel Cerrahi:** PAAG' un cerrahi tedavisinde en sık yapılan ameliyat trabekülektomidir. Son yıllarda *mitomicin- C* ve *5- fluorouracil* gibi antimetabolitlerin kullanıma girmesi ile yöntemin başarısı yükselmiştir. Trabekülektominin postoperatif hipotoni, katarakt, bleb enfeksiyonu gibi komplikasyonlarından kaçınmak için derin sklerektomi ve viskokanalostomi gibi nonpenetran cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde hüner aközün gözü terk etmesi için klasik dışa akım yolları kullanılmaktadır. Ön kamaraya girilmemesi trabekülektomi sonucu oluşan komplikasyonları önlerken göz içi basıncı düşüşü trabekülektomi kadar sağlanamamaktadır (21).

## **PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ**

Genel anlamda PAAG' un tedavisi tıbbidir. Tedavi amacı ile topikal ve sistemik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar tek başına, sabit veya sabit olmayan kombinasyonlar halinde kullanılabilir. Tedavinin başarısını hastanın tedaviye uyumu, ilaç etkileşimleri, yan etkiler ve birlikte olan sistemik hastalıklar belirlemektedir. Bunların içerisinde yetersiz tedavi uyumu glokomun cerrahi olmayan tedavisini sınırlayan en önemli etkidir denilebilir (22).

## **PAAG TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR**

### **I- Parasempatomimetik İlaçlar**

Parasempatomimetik(kolinerjik) ilaçlar glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Silyer kastaki muskarinik reseptörleri uyararak miyosis yapmaktadırlar. Böylece iris gerilmekte ve iris dokusunun hacmi azalmaktadır. Bu da trabeküler ağın açılmasını sağlamaktadır. Göz içi basıncını dışa akımı arttırarak azaltmaktadırlar. Başlangıç değerine göre göz içi basıncını %10-20 azaltmaktadırlar (23).

**I-a) Direkt Etkililer:** Asetilkolin, asiklidin, pilokarpin, karbakol bu grupta yer alan ilaçlardır. Muskarinik reseptörleri direkt uyararak etki ederler.

**Pilokarpin:** En çok kullanılan direkt etkili parasempatomimetiktir. Aynı zamanda bir alkoloiddir. Göz damlası ve pomat formlarında %2'den %4'e kadar değişen konsantrasyonlarda bulunur. Göze geçişi oldukça hızlıdır. Uygulamadan 30 dakika sonra göz içi basıncı düşmeye başlar. Günde 4 kez kullanılmaktadır. Aköz dışı akımını arttırarak etki eder. Göz ve alın ağrısı, konjonktival hiperemi, punktat stenoz, bulantı-kusma, diyare, öksürük, bronkospazm gibi yan etkileri bulunmaktadır (24).

**Karbakol:** Pilokarpine benzer etki gösterir ancak göz içi basıncını düşürmede daha etkindir. %1,5-%3 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Yan etkileri pilokarpinden daha fazla olduğundan pek tercih edilmez (24).

**I-b) İndirekt Etkililer:** Sinir-kas kavşağında kolinesterazı inhibe ederek asetilkolini arttırırlar. Fizostigmin, ekotiyofat, demakaryum bu grupta yer alan ilaçlardır. Etki sürelerinin uzun olması ve yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle pek tercih edilmezler (24).

## **II- Sempatomimetik İlaçlar**

Adrenerjik agonistler olarak ta isimlendirilen bu ilaçlar  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörleri uyararak etki ederler. Alfa-2 reseptörlerinin uyarılması hümör aköz yapımını azaltır, beta reseptörlerin uyarılması ise hem hümör aköz yapımını azaltır hem de dışı atılımını arttırır. Bu grupta epinefrin ve dipivefrin gibi nonselektif ajanların yanında aprklonidin ve brimonidin gibi selektif alfa-2 adrenerjik agonistler yer alır (25).

**Epinefrin(Adrenalin):** Nonselektif adrenerjik ajan olan epinefrin günde 2 kez kullanılır. %0,25-%2 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Etki süresi 12-24 saattir. Midriyasiz oluşturmaktadır. Akut açı kapanma glokomu oluşturabileceğinden kullanımı açık açılı glokomlarla sınırlıdır. Lensi olmayan hastalarda maküla ödeme neden olabilir. Yanma, batma, punktal stenoz, fornikslerde adrenokrom birikimi, baş ağrısı, iridosiklit, taşikardi, hipertansiyon, ritm bozuklukları oluşturabilir (25).

**Dipivefrin:** Epinefrin analogudur. Epinefrinden daha az yan etkiye sahiptir. %0,1 konsantrasyonda günde 2 kez kullanılır (25).

**Aproklonidin:** Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. %0,5 konsantrasyonda günde 2 kez kullanılır. Ön segment laser girişimleri, ön ve arka segment cerrahilerinden önce profilaktik olarak kullanılmaktadır. Etkisi 12 saattir. Kronik kullanımda alerjik reaksiyonlara neden olabilir (25).

**Brimonidin:** Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Retina ganglion hücreleri ve iç retina tabakaları üzerinde nöron koruyucu etkinliği vardır. %0,2 konsantrasyonda bulunur. Günde 2 kez kullanılır. Aproklonidine göre daha az oküler allerji yapar. Kan basıncında düşme, baş dönmesi ve kuru ağız gibi yan etkileri vardır (25).

### **III- Beta Blokörler**

Beta blokörler korpus siliyarede hümör aköz yapımını azaltarak göz içi basıncını düşürürler. Göz içi basıncını ortalama %20 azaltmaktadırlar. Beta blokörler nonselektif ve selektif olarak iki gruba ayrılırlar (26).

**III-a) Nonselektif Ajanlar:** Beta-1 ve 2 reseptörlerini bloke ederler. Timolol, metipronolol, karteolol, propranolol, levabunonol, nadalol bu grupta yer alırlar.

**Timolol:** Timolol glokom tedavisinde kullanıma giren ilk beta blokördür. Nonselektif beta-1 ve 2 antagonistidir. Hümör aköz yapımını azaltarak etki gösterir. Beta blokörler içerisinde göz içi basıncını düşürücü etkisi en yüksek olan ajandır. Günde iki kez kullanılır. % 0,25 ve % 0,50' lik konsantrasyonları mevcuttur. %0.1' lik jel formu günde 1 kez kullanılır. Etkisi 2 saatte maksimuma ulaşır. Etki 12-24 saat sürer. Timolol tedavi başlangıcında hümör aköz yapımını %40 kadar azaltır. Bu etki zamanla azalır. Nadiren oküler yanma ve hiperemi gibi oküler yan etkileri vardır. Asıl yan etkileri sistemiktir. KOAH, astım, sinüs bradikardisi, 2.-3. derece kalp bloğu ve kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır (26).

**Levobunolol:** Uzun etkilidir ve kuru gözü olan hastalarda tercih edilebilir. % 0.5 konsantrasyonda bulunur ve günde 2 kez kullanılmaktadır (27).



**Karteolol:** İntinsik sempatomimetik aktiviteye sahip bir beta blokör olduğu için sempatik sinir sistemini bloke etmez hatta bir miktar aktive eder. Bu etki sayesinde daha az kardiovasküler yan etki oluşturur. Günde 2 kez kullanılır. %1 ve %2' lik konsantrasyonları mevcuttur (27).

**III-b) Selektif Ajanlar:** Sadece beta-1 reseptörlerini bloke ederler. Betaksolol, atenolol, proktolol bu grupta yer alır.

**Betaksolol:** Hümör aköz yapımını azaltarak etkili olan selektif beta-1 reseptör blokörüdür. Göz içi basıncı düşürücü etkisi timololden biraz daha azdır. Dışa akım direncini etkilemez. Bir miktar nöroprotektif etkisi vardır. Bu etkisi nedeni ile normal tansiyonlu glokom ve hafif artmış göz içi basıncı olan hastalarda tercih edilir. Selektif beta-1 reseptör blokörü olduğu için astım hastalarında tercih edilebilir. Nöroprotektif etkisi nedeni ile görme alanını timololden daha iyi korur. %0,25-0,50 konsantrasyonlarda bulunur. Günde 2 kez kullanılmaktadır (26).

#### **IV- Karbonik Anhidraz İnhibitörleri**

Aköz yapımında karbonik anhidraz enzimin net etkisi, silyer epitel membranını aktif olarak geçip arka kamarada ozmotik gradiyent oluşturan bikarbonat iyonlarını meydana getirmektir. Gradyent farkından dolayı, su pasif olarak akar ve aköz yapımıyla sonuçlanır. Bu enzimin inhibisyonu ile aköz yapımı %50 kadar azalır ve dolayısıyla göz içi basıncı düşer. Sistemik karbonik anhidraz inhibitörleri, asetozolamid, metazolamid ve diklorfenamiddir. Topikal karbonik anhidraz inhibitörleri, dorzolamid ve brinzolamiddir (28).

**Asetozolamid:** Antihipertansif tedavide oral diüretik olarak kullanılmaya başlandıktan sonra göz içi basıncını düşürücü etkisi anlaşılmıştır. Genellikle günde 4 kez 250 miligram tablet şeklinde oral olarak kullanılır. Göz içi basıncını düşürücü etkisi diüretik etkisiyle ilgili değildir. Hümör aköz yapımını azaltır. Metabolik asidoz yapar. Metabolik asidoz optik sinir kan akımını arttırarak glokomlu hastalarda görme fonksiyonunu korur. Akut göz içi basınç yüksekliklerinde etkili bir ilaçtır. Baş ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma, tinnitus, işitme azalması, depresyon, hipopotasemi, bulantı, libido kaybı, kan diskrazisi gibi yan etkileri vardır (28).

**Brinzolamid:** Potent ve seçici bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. %1'lik konsantrasyonu günde 2 kez kullanılmaktadır. Ağızda acı tat ve oküler iritasyon gibi yan etkileri vardır (28).

**Dorzolamid:** Hümör aköz yapımını azaltarak etki eden topikal bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Korneal penetrasyonu yüksektir. %2'lik dorzolamid günde 2-3 kez topikal olarak kullanılır. Göz içi basıncını yaklaşık %18 azaltmaktadır. İritasyon, yanma ve ağızda acı tat hissi gibi yan etkileri vardır. Steril müköpürülan konjonktivit yapabilir (29, 30).

### **V- Hiperozmotik Ajanlar**

Kan ve vitreus arasında bir ozmotik gradiyent yaratıp vitreustan sıvı çekerek göz içi basıncını düşürürler. Özellikle göz içi basıncının kısa sürede düşürülmesi gereken akut açı kapanması glokomu gibi durumlarda tercih edilirler. Vitreus dehidratasyonu iris-lens diyaframını geriye doğru çekerek ön kamarayı derinleştirir ve açığı açar (31).

**Gliserol:** Günde 1-1,5 g/kg şeklinde oral yoldan uygulanır. Etkisi 30 dakika içinde başlar ve 2-3 saat sürer. Daha az diürez yapar. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve vertigo yapar. Diyabetik hastalarda kullanımı sakıncalıdır (31).

**İsosorbide:** Günde 1-1,5g/kg şeklinde oral yoldan kullanılır. Kalori değeri olmadığı için diyabetiklerde kullanılabilir. Daha yavaş göz içi basıncı düşüşü sağlar. Kalp yetmezliği yapabilir (31).

**Mannitol:** %20' lik konsantrasyonları 2-5 mg/kg dozunda intravenöz olarak kullanılır. Etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar ve 6 saat kadar sürer. Hızlı etkilidir. En çok tercih edilen hiperozmolar ajandır. Dehidratasyon en önemli yan etkisidir (31).

**Üre:** Günde 0,5-2 g/kg olarak intravenöz uygulanır. Hızlı etkilidir ve kalori değeri yoktur. Metabolize olmadan atılır. Tromboflebit yapabilir (31).

## VI- Prostaglandin Analogları

Biyolojik olarak aktif maddeler olan prostoglandinler eikozonoid hormonlardandır. Araşidonik asitten köken alırlar ve hücre membranındaki fosfolipidlerden salıverilirler. Gözde konjonktiva, silyer cisim, iris ve trabeküler dokuda üretilirler. Prostaglandinler düşük konsantrasyonlarda hümör aközün uveaskleral dışa akımını arttırarak göz içi basıncını düşürürler. Ancak yüksek konsantrasyonlarda gözde enflamasyona neden oldukları için göz içi basıncını yükseltebilirler. Uveaskleral dışa akımı, korpus siliyare kaslarında gevşeme ve silyer kas demetleri arasındaki genişleme ve ilaveten silyer kas hücrelerini çevreleyen ekstrasellüler matriks metabolizmasındaki değişikliklerle arttırmaktadırlar. Prostaglandinlerin en sık görülen yan etkisi konjonktival hiperemidir. En önemli yan etki iris pigmentasyonundaki artıştır. Bu %10-20 hastada görülür. Pigmentasyon artışı ilacı kesmekle ilerlemez ve geri dönmez. İris pigmentasyon artışı iristeki melanositlerde melanin sentezinin artması ile ilişkilidir. Bunların yanı sıra yanma, batma, kaşıntı, bulanık görme, göz kapaklarında pigmentasyon artışı, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, herpetik keratit nüksü gibi yan etkiler de görülebilir. Uzun süre topikal prostoglandin kullanımına bağlı kirpiklerde uzama oluşabilir. Afakik ve arka kapsülü yırtılmış psödo fakik hastalarda kistoid maküla ödemi görülebilir (32).

**Latanoprost:** Prostaglandin F-2 $\alpha$  analogudur. Bir ön ilaçtır. Korneadan penetre olurken hidrolize olur ve biyolojik olarak aktivite kazanır. Silyer kastaki reseptörlere bağlanarak uveoskleral dışa akımı arttırlar. Genel olarak göz içi basıncını 6-9 mmHg kadar düşürürler. Önemli avantajları %0,005' lik solüsyonun günde tek doz uygulanması, düşük kardiyopulmoner etki ve yüksek konsatremiyotik ajanlar hariç, diğer ilaçlarla kombinasyon yapılabilmesidir. Etkisini 1 saatte gösterir ve bu etki 24 saat devam eder. PAAG' lu olguların %44' ünde ilk göz içi basıncını %30 veya daha fazla azalttığı bildirilmiştir (32). Latanoprost damlatıldıktan yaklaşık 12 saat sonra en yüksek etki meydana gelir ve akşam kullanımı sabah kullanımına göre daha etkilidir (33). Latanoprostun bir avantajı da noktürnal hipertansiyonu önlemesidir. Uyku sırasında oküler perfüzyonun düşmesine bağlı glokomatöz hasar meydana gelir. Latanoprost normal tansiyonlu glokomda gece ilerleyen optik disk hasarını önleyebilir (33).

**Travoprost:** Prostaglandin F-2 $\alpha$  analogudur. Kimyasal yapı olarak latanoprostta benzer. Uveoskleral dışa akımı arttırarak göz içi basıncını azaltır. Günde tek doz %0,004 konsantrasyonda kullanılır. Göz içi basıncında 7-8 mmHg düşüş sağlar. Latanoprostta göre konjonktiva hiperemisine daha çok neden olur. Soğuk zincire gerek duyulmaması ise latanoprostta üstünlüğüdür (33).

**İsopropil Unoproston:** Prostaglandin metabolit analogu olan bir dokosanoiddir. Prostaglandinlerden yapısal olarak farklıdır. Uveoskleral ve trabeküler dışa akımı arttırarak göz içi basıncını düşürür. Günde 2 kez %0,15 konsantrasyonda kullanılır. Göz içi basıncında ortalama 3,3mmHg kadar azalma sağlar. Nöron koruyucu ve vazodilatatör etkinliği vardır. Göz içi basıncını %11-23 kadar düşürür. Göz içi basıncını düşürmede timolol kadar etkindir, diğer prostoglandin analoglarından daha az etkindir (33).

**Bimatoprost:** Bir prostamiddir. Prostamidler de membran lipidlerinden köken alır, ancak biyosentetik öncüsü araşidonikasit değil anadamiddir. Günde 2 kez %0,3 konsantrasyonda kullanılırlar. Soğuk zincire ihtiyaç duymazlar. Latanoprosttan daha fazla hiperemi yaparlar. Korneal enzimler tarafından aktivasyon gerektirmeyen aktif bir ilaçtır. Dışa akımı arttırarak etki ederler. Trabeküler dışa akımda %35, uveoskleral dışa akımda %50 artış sağlarlar (34).

## **VII- Glokomda Kullanılan Sabit Kombine İlaçlar**

Günümüzde glokom tedavisinde monoterapilerle hedef basınç değerlerine ulaşılamadığında sabit veya sabit olmayan kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır. Sabit kombinasyonların sabit olmayan kombinasyonlara bazı üstünlükleri bulunmaktadır (35). Kullanılan damla sayısı ve dozajı azalmaktadır, damla sayısı azaldığı için hasta uyumu artmaktadır, ikinci damlanın damlatılması ile oluşan birinci damlanın gözden yıkanması ve dolayısıyla etkisinin azalması ortadan kalkmaktadır, tedavideki prezervan madde sayısı azaldığı için oküler yüzeye ait yan etkiler ve maliyet de azalmaktadır.

**Dorzolamid, Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu(COSOPT® Merck & Co., Inc. Whitehouse Station N.J. USA):** 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. DTSK, sabit olmayan kombinasyonuna göre göz içi basıncını biraz daha fazla düşürmektedir (36).

**Latanoprost, Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu(Xalacom® Pfizer Manufacturing Belgium N.V./S.A.):** Latanoprost %0,005 ve timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu 2001 yılında kullanıma girmiştir. Günde tek doz olarak kullanılmaktadır. Bu iki madde additif etkileşim içindedir. En sık görülen yan etki gözde irritasyondur. Bunun yanı sıra gözde kızarıklık, ağrı, fotofobi, konjonktivit, iriste renk değişikliği, kirpiklerde uzama gibi yan etkiler de görülmektedir. KOAH, astım, 2.-3. derece AV-blok, kalp yetmezliği, kardiojenik şok ve içerdiği maddelere alerjisi olanlar tarafından kullanılmalıdır. Günde 2 kez verilen timolol maleata göre göz içi basıncını 1,9 mmHg daha fazla düşürdüğü görülmüştür. Pfeiffer' ın çalışmasında sabah verilen latanoprost ile karşılaştırılmış ve sabit kombinasyon göz içi basıncında ortalama 1,2 mmHg daha fazla düşüş sağlamıştır(37).

**Brimonidin, Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu(Combigan®, Allergan Pharmaceuticals Ireland):**Brimonidin tartrat %0,2/timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonudur. Sheerwood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada brimonidin/timolol maleat sabit kombinasyonu kendi bileşenleri ile karşılaştırılmış ve sabit kombinasyonun göz içi basıncını 4,4-7,6 mmHg arasında düşürürken; brimonidin tek başına 2,7-5,5 mmHg, timolol maleat ise 3,9-6,2 mmHg azaltmıştır (38).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF) Etik Kurulundan gerekli izin alınmasından sonra (Karar No: 27.01.2009/ 01 sayı); Göz Hastalıkları Anabilim Dalı 'Göz Hastalıkları Birimi'nde izlenmekte olan primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı almış, sosyodemografik özellikler yönü ile benzer olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm hastalara aydınlatılmış onam formu okutulduktan sonra yazılı olarak izinleri alındı. Çalışmaya alınmak istenen tüm hastalara görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, ön segment muayenesi ve fundus muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı.

Hastalar kullanmaları istenen ilaçlarla ya da gözleriyle ilgili her türlü sorunda PAÜTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvurmaları konusunda bilgilendirildi.

### GÖNÜLLÜLER İÇİN ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

35 yaş ve üzeri, göz içi basıncı değer aralığı 20-39 mmHg (saat 10.30'da yapılan 2 ölçümün aritmetik ortalaması) arası olan, açık ve normal görünümlü açığa sahip, tedavinin önemini kavrayabilecek ve istekli, primer açık açılı glokom hastaları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara PAAG hastalarında rutinde de uygulanan; oftalmik ve sistemik hikaye, *Snellen* eşeli ile görme keskinliği ölçümü, *slit-lamp* biomikroskopi ile ön segment muayenesi, göz yaşı kırılma zamanı (BUT) testi, *Goldmann* üç aynalı kontakt lensi ile gonyoskopik muayene, *Goldmann applanasyon* tonometrisi ile saat 08:30, 10:30, 12:00, 13:30, 15:30, 17:30' da göz içi basıncı ölçümü, *Schirmer* testi, ultrasonik pakimetri (*Nidek UP 1000 ultrasonic pachymeter, Nidek. Co. Ltd, Japan*) ile merkezi korneal kalınlık ölçümü, dilatasyonlu fundoskopi, görme alanı (GA) testi (*Humphrey Instruments Field Analyzer Model 740 otomatik perimetri*) ve konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi (*HRT II Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany*) uygulandı.

Çalışmadan önce glokom için topikal tedavi alan hastalar *wash out* periyoduna (hastanın ilaç kullanmadan geçen daha önce kullandığı ilaçtan arınması için gerekli dönem) dahil edildiler. Bu dönem tüm hastalara 4 hafta olarak uygulandı. *Wash out* periyoduna tabi tutulan hastalar ani GİB yükselmelerine karşı uyarıldı ve bu zaman diliminde haftalık kontrollere çağrıldı. Bu periyodu tamamlayan hastalara ve çalışmaya dahil edilmeden önce hali hazırda glokom tedavisi almayan hastalara, saat 10:30' da 2 kez olmak üzere GİB ölçümü yapıldı ve bu ölçümlerin aritmetik ortalamaları alındı. Bu GİB ortalamasının değer aralığı 20-39 mmHg olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Sonrasında hastalar rasgele sayılar tablosu kullanılarak 3 benzer gruba ayrıldı. Grup 1 hastalarının tanıli gözlerine brimonidin tartrat %0,2 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu saat 08:00 ve 20:00' da grup 2 hastalarının gözlerine dorzolamid hidroklorür %0,2 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu saat 08:00 ve 20:00' da ve grup 3 hastalarına latanoprost %0.005 / timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu sadece sabah 08:00' da 8 hafta süre ile birer adet damlatılması söylendi. Bu ilaçlar sadece T. C. Sağlık Bakanlığında aldıkları ruhsat endikasyonunda, belirtilen dozlarda ve pozolojide kullanıldı. Hastalara doğru tedavi için gerekli bilgiler önceden anlatıldı. Nasolakrimal oklüzyon tekniğinin ilaç sonrası 1 dakika boyunca yapılması tüm hastalara öğretildi. Çalışmamızda tüm muayeneler ve ölçümler aynı hekim tarafından yapıldı.

### **ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ**

Bronş astım ve ağır kronik obstruktif akciğer hastalığı hikayesi dahil olmak üzere reaktif solunum yolu hastalığı olanlar, sinüs bradikardisi, kalp pili (*pacemaker*) ile kontrol edilemeyen ikinci veya üçüncü derecede atrioventriküler bloğu, kalp yetmezliği, kardiyojenik şoku olanlar, monoamin oksidaz (MAO) inhibitör tedavisi alanlar, noradrenerjik iletiyi etkileyen antidepresan (ör; trisiklik antidepresanlar ve mianserin) kullananlar, ilaçların bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlar, gebe veya emzirmekte olanlar, intraoküler travma, oküler cerrahi öyküsü olanlar, önceden kortikosteroid kullanım öyküsü olanlar(son iki ay içinde), kuru göz tanısı almış olanlar, kontakt lens kullananlar, oküler

enfeksiyon ve göz içi basıncı ölçümünü etkileyebilecek korneal anomalileri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Bizim çalışmamızda kullandığımız ilaçların yan etkileri de değerlendirildi. Yan etkiler(konjonktival hiperemi, yanma, batma, yabancı cisim hissi, kaşıntı, oküler ağrı) ilaçlar başlandıktan hemen sonra 5. dakikada ve 2. ayda *Ocular Discomfort Scala (ODS)* yardımı ile puanlandırılıp kaydedildi (39).Buna göre, hasta yakınmaları;

- 0- Normal
- 1- Hafif
- 2- Minimal
- 3- Orta
- 4- Belirgin
- 5- Şiddetli olarak puanlandırıldı.

İlaçlar başlandıktan sonra 2. ayda hastalara görme keskinliği ölçümü, biomikroskop ile ön segment muayenesi, dilatasyonlu fundoskopi yapıldı. Tüm olguların gün içinde saat 08:30, 10:30, 12:00, 13:30, 15:30, 17:30' da göz içi basınç ölçümleri tekrar edildi. İstatistiki veriler doğrultusunda ilaçlar etkinlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırıldı.

### **İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0* programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, Ki-kare testi, *Kruskal Wallis* varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Sonuçlar %95 ' lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Tüm bulgular ortalama ve  $\pm$  SD (standart deviasyon) şeklinde ifade edildi.



## BULGULAR

Şubat 2009- Temmuz 2009 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında, PAAG tanısı ile izlenen ve belirlenen ölçütlere uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. Grup 1 hastalarına brimonidin tartrat %0,2 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu, grup 2 hastalarına dorzolamid hidroklorür %0,2 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu ve grup 3 hastalarına latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu başlandı. Çalışmaya toplam 61 hasta (111 göz) dahil edildi. Grup 1 (BTSK)' den 1 hasta ilaç uygulamasından sonra uykuya meyil şikayetleri olması üzerine çalışmadan çıkarıldı. Grup 2 (DTSK)' den ve grup 3 (LTSK)' ten birer hasta, ilaçlar başlandıktan sonra yoğun allerjik reaksiyon sebebi ile çalışmadan çıkarıldı ve uygun tedavi için konsülte edildi.

Çalışmamızda tüm olguların yaşları 37 ila 70 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $56,58 \pm SD 7,34$  tı. Olguların %44,8' i erkek, %55,2' si kadındı. Tablo-1' de her üç grup için demografik özellikler özetlendi.

**Tablo-1:** Grupların demografik verileri

	Grup 1 (BTSK)	Grup 2 (DTSK)	Grup 3 (LTSK)	p
Hasta sayısı	18	20	20	
Göz sayısı	34	34	38	
Kadın/Erkek sayısı	10/8	11/9	9/11	
Yaş ortalaması $\pm$ SD (yıl)	56,17 $\pm$ 7,49	56,05 $\pm$ 7,82	58,60 $\pm$ 6,06	>0,05

p<0,05= istatistiksel anlamlılık, SD= Standart deviasyon, BTSK= Brimonidin tartrat % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, DTSK= Dorzolamid hidroklorür % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, LTSK= Latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

Grup 1 (BTSK)' de 19 hasta (35 göz) vardı, 1 hasta (1 göz) çalışmadan çıkarıldı. Hastaların yaş ortalaması  $56,17 \pm SD 7,49$ ' du ve yaşları 37 ile 70 arasında değişmekteydi. Hastaların 8' i erkek (%44,4), 10' u kadındı (%55,6). Grup 2 (DTSK)' de 21 hasta (36 göz) vardı, 1 hasta (2 göz) çalışmadan çıkarıldı. Hastaların yaş ortalaması  $56,21 \pm SD 10,57$ ' idi ve yaşları 43 ile 69 arasında değişmekteydi.

Hastaların 9'ü erkek (%45), 11'i kadındı (%55). Grup 3 (LTSK)' de 21 hasta (40 göz) vardı, 1 hasta(1 göz) çalışmadan çıkarıldı. Hastaların yaş ortalaması 56,45±SD 10,56 idi ve yaşları 47 ile 68 arasında değişmekteydi. Hastaların 11'i erkek (%55), 9'u kadındı(%45). Her üç grubun demografik özellikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Tüm hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce, GİB (saat 10:30' da iki kez göz içi basıncı ölçümü yapıldı ve aritmetik ortalaması alındı) ortalamaları hesaplandı (41). Bunun yanında MKK ortalamaları hesaplandı. Bunlar Tablo-2' de özetlendi.

**Tablo-2:** Grupların ilaç başlanmadan önceki göz içi basıncı ortalamaları ve MKK ortalamaları

	<b>Grup 1 (BTSK)</b>	<b>Grup 2 (DTSK)</b>	<b>Grup 3 (LTSK)</b>	<b>p</b>
<b>İlaçsız göz içi basıncı ortalamaları±SD (mmHg)</b>	23,65± 1,76	24,35± 2,67	23,97± 2,34	>0,05
<b>MKK ortalamaları±SD (mikron)</b>	540,06± 23,27	535,94± 25,37	544,29± 33,57	>0,05

p<0,05= istatistiksel anlamlılık, SD= Standart deviasyon, mmHg= milimetre civa, MKK=merkezi korneal kalınlık, BTSK= Brimonidin tartrat % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, DTSK= Dorzolamid hidroklorür % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, LTSK= Latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

Grup 1 (BTSK) için GİB ortalaması 23,65±SD 1,76 mmHg, değer aralığı 22-28 mmHg, grup 2 (DTSK) için 24,35±SD 2,67 mmHg, değer aralığı 20-34 mmHg, grup 3 (LTSK) için 23,97±SD 2,34 mmHg, değer aralığı 20-34 mmHg idi. Pakimetri yardımı ile ölçülen MKK ölçümü ortalamaları sırası ile 540,06±SD 23,27, 535,94±SD 25,37, 544,29±SD 33,57 mikrondu. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce elde edilen, her üç grup için GİB ortalamaları ve MKK ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Her üç grup için, çalışmaya dahil edilen hastalara ilaçlar başlanmadan önce ve ilaçlar başlandıktan sonra 2. aydaki gün içi, saat 08:30, 10:30, 12:00, 13:30, 15:30, 17:30' da elde edilen GİB değerleri Tablo-3, Tablo-4 ve Tablo-5' te gösterildi.

**Tablo-3:** Grup 1 (BTSK) için ilaç başlanmadan önce ve ilaç başlandıktan 2 ay sonraki gün içi GİB ölçümleri

	Saat 08:30	Saat 10:30	Saat 12:00	Saat 13:30	Saat 15:00	Saat 17:30	p
<b>İlaç öncesi</b>	23,03±	22,94±	22,12±	21,94±	22,09±	22,21±	p>0,05
<b>GİB</b>	2,87	2,00	2,40	2,39	2,04	2,27	
<b>ortalamarı±SD</b> <b>(mmHg)</b>							
<b>İlaç sonrası 2. ay</b>	14,41±	14,47±	14,21±	14,44±	14,00±	14,41±	p>0,05
<b>GİB</b>	1,69	3,30	2,03	1,58	1,89	1,48	
<b>ortalamarı±SD</b> <b>(mmHg)</b>							

p<0,05= istatistiksel anlamlılık, SD= Standart deviasyon, mmHg= milimetre civa, GİB: göz içi basıncı

**Tablo-4:** Grup 2 (DTSK) için ilaç başlanmadan önce ve ilaç başlandıktan 2 ay sonraki gün içi GİB ölçümleri

	Saat 08:30	Saat 10:30	Saat 12:00	Saat 13:30	Saat 15:00	Saat 17:30	p
<b>İlaç öncesi</b>	23,25±	23,15±	22,94±	23,38±	23,00±	23,09±	p>0,05
<b>GİB</b>	2,38	2,41	1,94	2,50	3,03	2,07	
<b>ortalamarı±SD</b> <b>(mmHg)</b>							
<b>İlaç sonrası 2. ay</b>	14,44±	14,47±	14,76±	14,65±	14,44±	14,32±	p>0,05
<b>GİB</b>	2,23	2,30	1,92	2,17	1,99	2,14	
<b>ortalamarı±SD</b> <b>(mmHg)</b>							

p<0,05= istatistiksel anlamlılık, SD= Standart deviasyon mmHg= milimetre civa GİB: göz içi basıncı

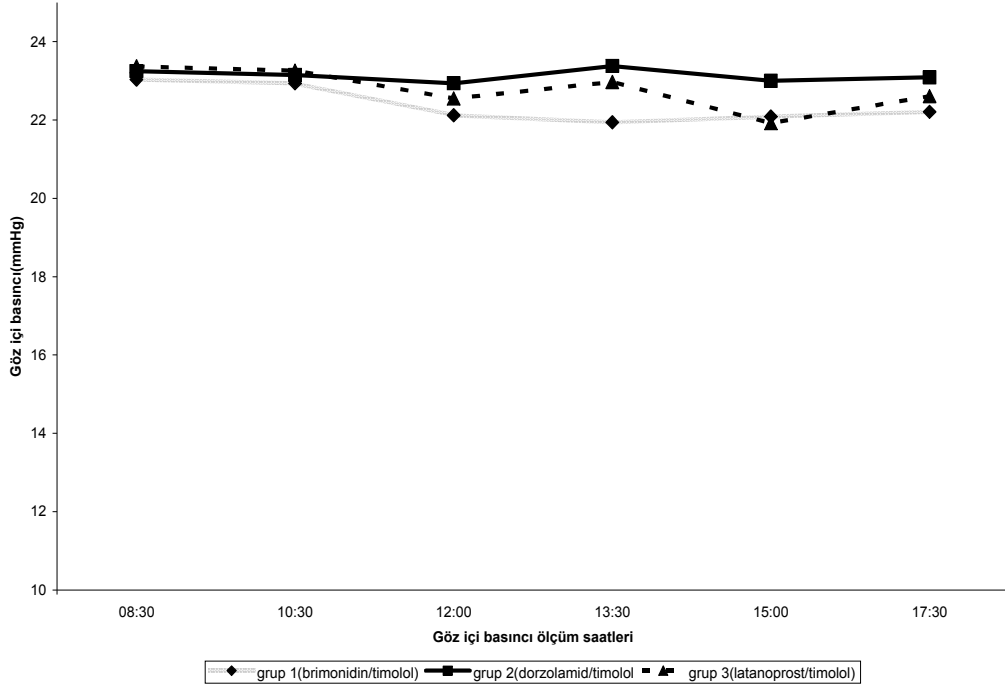
**Tablo-5:** Grup 3 (LTSK) için ilaç başlanmadan önce ve ilaç başlandıktan 2 ay sonraki gün içi GİB ölçümleri

	Saat 08:30	Saat 10:30	Saat 12:00	Saat 13:30	Saat 15:00	Saat 17:30	p
<b>İlaç öncesi</b>	23,37±	23,26±	22,55±	22,97±	21,92±	22,61±	p>0,05
<b>GİB</b>	2,70	1,83	2,72	2,28	1,81	2,18	
<b>ortalamarı±SD</b>							
<b>(mmHg)</b>							
<b>İlaç sonrası 2. ay</b>	14,84±	15,11±	14,37±	14,34±	14,29±	14,37±	p>0,05
<b>GİB</b>	2,33	1,93	1,98	2,12	2,03	1,72	
<b>ortalamarı±SD</b>							
<b>(mmHg)</b>							

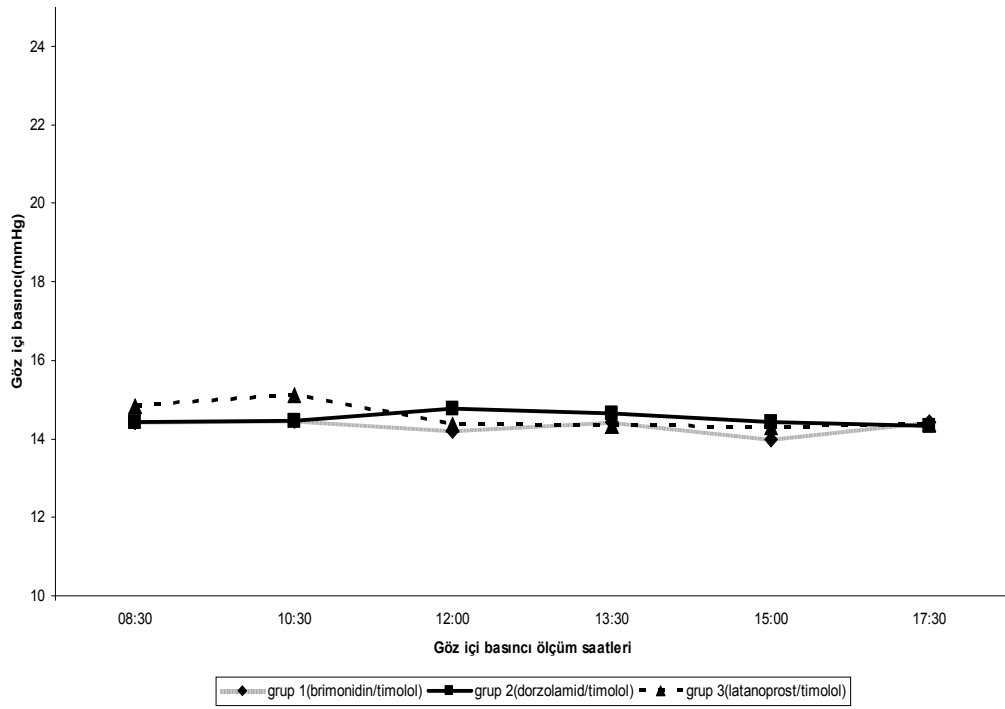
p<0,05= istatistiksel anlamlılık, SD= Standart deviasyon, mmHg= milimetre civa, GİB: göz içi basıncı

Hem Grup 1 (BTSK) hem grup 2 (DTSK)ve hem de grup 3 (LTSK)' teki tüm olgularda, ilaçlar başlanmadan önce gün içi elde edilen GİB değişimi (gün içi GİB dalgalanması) istatistiksel açıdan anlamsız bulundu (p>0.05). Yine her 3 grup için ilaçlar başlandıktan 2 ay sonraki gün içi elde edilen GİB değişimleri (gün içi GİB dalgalanması) istatistiksel açıdan anlamsız olarak değerlendirildi (p>0.05).

Her üç grup için ilaçlar başlanmadan önce günlük GİB değişiminin (GİB dalgalanması) kıyaslanması Şekil-1' de, ilaçlar başlandıktan 2 ay sonraki günlük GİB değişiminin (GİB dalgalanması) kıyaslanması Şekil-2' de gösterildi. Üç grup arasında gün içi GİB değişimleri istatistiksel açıdan benzer bulundu (p>0.05).



Şekil-1: Grupların ilaçlar başlanmadan önceki gün içi GİB değişimi



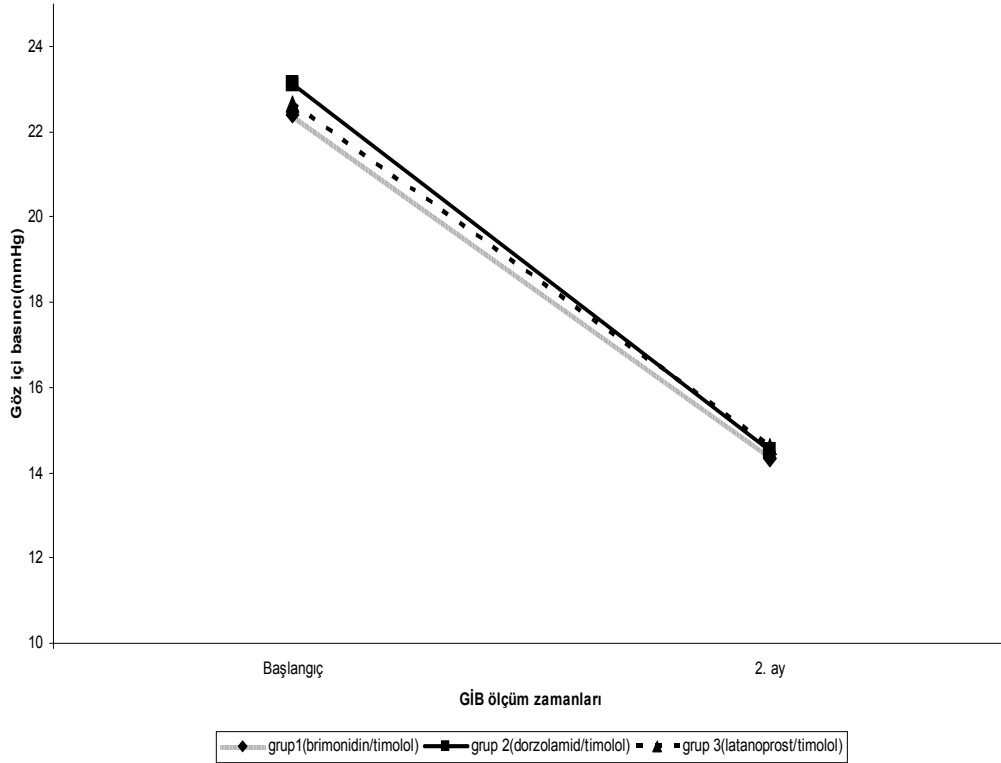
Şekil-2: Grupların ilaçlar başlandıktan sonra 2. aydaki gün içi GİB değişimi

Grup 1 (BTSK), grup 2 (BTSK), ve grup 3 (BTSK) için ilaçlar başlanmadan önce gün içi elde edilen tüm GİB değerleri ortalamaları ve yine her 3 grup için ilaçlar başladıktan 2 ay sonraki gün içi elde edilen tüm GİB ortalamaları Tablo-6 ve Şekil-3' te gösterildi.

**Tablo-6:** Grupların başlangıçta ve 2. aydaki gün içi tüm GİB ölçümlerinin ortalamaları

	Grup 1 (BTSK)	Grup 2 (DTSK)	Grup 3 (LTSK)	p
<b>Başlangıç GİB ort. ±SD (mmHg)</b>	22,38±2,07	23,12±3,01	22,64±2,81	>0,05
<b>2. ay GİB ort.±SD (mmHg)</b>	14,32±1,98	14,51±2,14	14,62±1,84	>0,05

p<0,05= istatistiksel anlamlılık, SD= Standart deviasyon, mmHg= milimetre, civa ort=ortalama, BTSK= Brimonidin tartrat % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, DTSK= Dorzolamid hidroklorür % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, LTSK= Latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.



**Şekil-3:** Grupların başlangıçtan ve 2. aya GİB ortalamaları değişimi

Grup 1 (BTSK), grup 2 (DTSK), ve grup 3 (LTSK) için ilaçlar başlanmadan önce gün içi elde edilen tüm GİB değerleri ortalamaları sırası ile 22,38±SD 2,07, 23,12±SD 3,01 ve 22,64±SD 2,81 mmHg olarak bulundu. 2. ayda elde edilen GİB değerleri ortalamaları ise sırası ile 14,32±SD 1,98, 14,51±SD 2,14 ve 14,62±SD 1,84 mmHg olarak bulundu. Her üç grup için başlangıç GİB ölçümleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Her üç grup için 2. ayda elde edilen GİB ölçümleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Her üç grup için 2. ayda elde edilen GİB düşüş miktarları ve GİB düşüş yüzdeleri Tablo-7’ de özetlendi.

**Tablo-7:** Grupların ilaçlar başlandıktan sonra 2. aydaki GİB düşüş miktarları ve düşüş yüzdeleri

	Grup 1 (BTSK)	Grup 2 (DTSK)	Grup 3 (LTSK)	p
<b>2. aydaki GİB GİB düşüş miktarı±SD (mmHg)</b>	8.06 ±1.08	8.61 ±1.14	8.02 ±1.05	>0,05
<b>2. aydaki GİB düşüş yüzdesi(%)</b>	%36.01	%37.24	%35.42	>0,05
<b>p</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	

p<0,05= istatistiksel anlamlılık, p<0,001= ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık, SD= Standart deviasyon, mmHg= milimetre civa, BTSK= Brimonidin tartrat % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, DTSK= Dorzolamid hidroklorür % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, LTSK= Latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

Her üç grupta da 2. ayda elde edilen GİB ortalamaları, başlangıçta elde edilen GİB ortalamalarına göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüş gösterdi (p<0,001). Her üç grup için 2. aydaki GİB ortalamalarındaki düşüş miktarları ve düşüş yüzdeleri arasında istatistiki açıdan fark saptanmadı (p>0.05).

Tablo-8’ de her üç grup için hastalarda ilaç kullanımı sonrası görülen yan etkiler ilk damla damlatıldıktan hemen sonra 5. dakikada ve 2. ayda olmak üzere 2 ayrı zamanda kaydedildi. Bunlar *Ocular Discomfort Scala* (ODS) yardımı ile

puanlandırıldı (39). Çalışma dışı bırakılan 3 hasta dışında ODS' da kullanılan 5 (şiddetli) puanı hiçbir hastada tespit edilmediği için tablodan çıkarıldı.

**Tablo-8:** Gruplardaki tüm hastaların ilk damla damlatıldıktan hemen sonra 5. dakikada ve 2. ayda ODS kullanılarak kaydedilen yan etkiler

Semptomlar	Puanlama(ODS)	Grup 1 (BTSK)		Grup 2 (DTSK)		Grup 3 (LTSK)	
		5. dk. (n)	2. ay (n)	5. dk. (n)	2. ay (n)	5. dk. (n)	2. ay (n)
<b>Kızarıklık</b>	0	32	30	27	26	20	19
	1	2	4	4	1	6	4
	2	0	0	3	3	12	11
	3	0	0	0	4	0	4
	4	0	0	0	0	0	0
<b>Yanma- batma</b>	0	18	24	20	25	28	30
	1	10	0	7	2	4	4
	2	0	6	0	5	2	2
	3	2	4	5	0	4	0
	4	4	0	2	2	0	2
<b>Yabancı cisim hissi</b>	0	21	22	19	18	30	30
	1	8	6	9	7	3	2
	2	4	2	1	1	1	2
	3	1	4	5	4	4	2
	4	0	0	0	4	0	2
<b>Kaşıntı</b>	0	29	26	24	24	34	30
	1	1	4	6	7	2	2
	2	0	4	1	1	0	4
	3	4	0	1	0	0	0
	4	0	0	2	2	2	2
<b>Oküler ağrı</b>	0	30	30	30	25	32	34
	1	0	2	1	6	2	4
	2	2	0	0	3	0	0
	3	2	2	3	0	2	0
	4	0	0	0	0	2	0

ODS= Ocular Discomfort Scala, dk=dakika, n= olgu (göz) sayısı, BTSK= Brimonidin tartrat % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, DTSK= Dorzolamid hidroklorür % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, LTSK= Latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

İlk damla damlatıldıktan hemen sonra 5. dakikada elde edilen yan etkilere baktığımızda, grup 1 (BTSK)' de 16 (%47,1) olguda minimal, hafif ve orta düzeyde yanma-batma ve 13 (%38,2) olguda yabancı cisim hissi yakınmalarına rastlandı. Grup 2 (DTSK)' de 14 (%41,2) olguda minimal, hafif ve orta düzeyde yanma- batma



ve 15 (%46,8 ) olguda yabancı cisim hissi yakınmaları gözlemlendi. Grup 3 (LTSK)' te ise minimal ve hafif düzeyde kızarıklık yakınması olan 18 (%47,4 ) olgu olduğu görüldü. İkinci ayda elde edilen yan etkilere baktığımızda, grup 1 (BTSK)' de 10 (%29,4) olguda, minimal, hafif ve orta düzeyde yanma- batma, 12 (%35,3) olguda yabancı cisim hissi ve 8 (%23,6) olguda kaşıntı yakınmaları kaydedildi. Grup 2 (DTSK)' de 8 (%23,6) olguda, minimal, hafif ve orta düzeyde kızarıklık, 9 (%26,4) olguda yanma-batma, 16 (%47,1) olguda yabancı cisim hissi, 10 (%29,4) olguda kaşıntı ve 9 (%26,4) olguda oküler ağrı yakınmalarına rastlandı. Grup 3 (LTSK)' te ise minimal, hafif ve orta düzeyde kızarıklık yakınması olan 19 (%50), yanma-batması olan 8 (%23,6), yabancı cisim hissi olan 8 (%23,6) ve kaşıntısı olan 8 (%23,6) olgu olduğu görüldü. Her 3 grup için kaydedilen yan etkiler ODS kullanılarak puanlandırıldı ve ortalama skorlar hesaplandı. Bu skor ortalamaları Tablo-9, Tablo-10 ve Tablo-11' de gösterildi.

**Tablo-9:** Grup 1 (BTSK) ve grup 2 (DTSK)' nin yan etki skorlarının karşılaştırılması

Semptomlar	Beşinci dakikadaki skor ortalaması			İkinci aydaki skor ortalaması		
	Grup 1	Grup 2	p	Grup 1	Grup 2	p
<b>Kızarıklık ±SD</b>	0,06± 0,14	0,29± 0,21	<b>0,032</b>	0,12± 0,15	0,56± 0,61	<b>0,044</b>
<b>Yanma-batma ±SD</b>	0,94± 0,73	0,88± 0,69	>0,05	0,71± 0,81	0,58± 0,43	>0,05
<b>Y.C. hissi ±SD</b>	0,56± 0,41	0,76± 0,52	>0,05	0,65± 0,43	1,08± 0,87	<b>0,041</b>
<b>Kaşıntı ±SD</b>	0,38± 0,27	0,56± 0,39	>0,05	0,35± 0,31	0,5± 0,35	>0,05
<b>Oküler ağrı ±SD</b>	0,29± 0,19	0,29± 0,11	>0,05	0,23± 0,18	0,31± 0,23	>0,05
<b>Ortalama skor±SD</b>	0,44±0,51	0,55±0,32	>0,05	0,41±0,39	0,60±0,71	>0,05

p<0,05= istatistiksel anlamlılık SD= Standart deviasyon, Grup 1= Brimonidin tartrat % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, Grup 2= DTSK= Dorzolamid hidroklorür % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

Grup 1 (BTSK)' de 5. dakikada kızarıklık yakınmasının skor ortalaması 0,06±SD 0,14, grup 2 (DTSK)' de 0,29±SD 0,21 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi (p<0,05). İkinci aydaki kızarıklık yakınmasının skor ortalaması sırası ile 0,12±SD 0,15 ve 0,56±SD 0,61 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi (p<0,05). 2. aydaki yabancı cisim hissi yakınmasının skor ortalaması sırası ile 0,65±SD 0,43 ve 1,08± SD 0,87 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak

değerlendirildi ( $p<0,05$ ). Bunlar dışındaki yakınmalarda iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmadı( $>0,05$ ).

**Tablo-10:** Grup 1 (BTSK) ve grup 3 (LTSK)' ün yan etki skorlarının karşılaştırılması

Semptomlar	Beşinci dakikadaki skor ortalaması			İkinci aydaki skor ortalaması		
	Grup 1	Grup 3	p	Grup 1	Grup 3	p
<b>Kızarıklık <math>\pm</math>SD</b>	0,06 $\pm$ 0,14	0,79 $\pm$ 0,71	<b>0,017</b>	0,12 $\pm$ 0,15	1 $\pm$ 1,02	<b>&lt;0,001</b>
<b>Yanma-batma <math>\pm</math>SD</b>	0,94 $\pm$ 0,73	0,53 $\pm$ 0,34	<b>0,044</b>	0,71 $\pm$ 0,81	0,42 $\pm$ 0,53	$>0,05$
<b>Y.C. hissi <math>\pm</math>SD</b>	0,56 $\pm$ 0,41	0,45 $\pm$ 0,42	$>0,05$	0,65 $\pm$ 0,43	0,53 $\pm$ 0,67	$>0,05$
<b>Kaşıntı <math>\pm</math>SD</b>	0,38 $\pm$ 0,27	0,26 $\pm$ 0,37	$>0,05$	0,35 $\pm$ 0,31	0,42 $\pm$ 0,38	$>0,05$
<b>Oküler ağrı <math>\pm</math>SD</b>	0,29 $\pm$ 0,19	0,42 $\pm$ 0,51	$>0,05$	0,23 $\pm$ 0,18	0,19 $\pm$ 0,17	$>0,05$
<b>Ortalama skor<math>\pm</math>SD</b>	0,44 $\pm$ 0,51	0,49 $\pm$ 0,51	$>0,05$	0,41 $\pm$ 0,39	0,51 $\pm$ 0,65	$>0,05$

$p<0,05$ = istatistiksel anlamlılık,  $p<0,001$ = ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık istatistiksel, SD= Standart deviasyon, Grup 1= Brimonidin tartrat % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, Grup 3= Latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

Grup 1 (BTSK)' de 5. dakikada kızarıklık yakınmasının skor ortalaması 0,06 $\pm$ SD 0,14, Grup 3 (LTSK)' te 0,79 $\pm$ SD 0,71 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p<0,05$ ). İkinci aydaki kızarıklık yakınmasının skor ortalaması sırası ile 0,12 $\pm$ SD 0,15 ve 1 $\pm$ SD 1,02 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki olarak ileri düzeyde anlamlı olarak değerlendirildi ( $p<0,001$ ). 5. dakikadaki yanma-batma yakınmasının skor ortalaması sırası ile 0,94 $\pm$ SD 0,73 ve 0,53 $\pm$  SD 0,34 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p<0,05$ ). Bunlar dışındaki yakınmalarda iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo-11:** Grup 2 (DTSK) ve grup 3 (LTSK)' nin yan etki skorlarının karşılaştırılması

Semptomlar	Beşinci dakikadaki skor ortalaması			İkinci aydaki skor ortalaması		
	Grup 2	Grup 3	p	Grup 2	Grup 3	p
<b>Kızarıklık ±SD</b>	0,29± 0,21	0,79± 0,71	<b>0,021</b>	0,56± 0,61	1± 1,02	<b>0,033</b>
<b>Yanma-batma ±SD</b>	0,88± 0,69	0,53± 0,34	>0,05	0,58± 0,43	0,42± 0,53	>0,05
<b>Y.C. hissi ±SD</b>	0,76± 0,52	0,45± 0,42	>0,05	1,08± 0,87	0,53± 0,67	>0,05
<b>Kaşıntı ±SD</b>	0,56± 0,39	0,26± 0,37	<b>0,035</b>	0,5± 0,35	0,42± 0,38	>0,05
<b>Oküler ağrı ±SD</b>	0,29± 0,11	0,42± 0,51	>0,05	0,31± 0,23	0,19± 0,17	>0,05
<b>Ortalama skor±SD</b>	0,55±0,32	0,49±0,51	>0,05	0,60±0,71	0,51±0,65	>0,05

p<0,05= istatistiksel anlamlılık, SD= Standart deviasyon, Grup 2= DTSK= Dorzolamid hidroklorür % 0,2 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu, Grup 3= Latanoprost %0,005 / timolol maleat % 0,5 sabit kombinasyonu.

Grup 2 (DTSK)' de 5. dakikada kızarıklık yakınmasının skor ortalaması 0,29±SD 0,21, Grup 3 (LTSK)' de 0,79±SD 0,71 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi (p<0,05). İkinci aydaki kızarıklık yakınmasının skor ortalaması sırası ile 0,56±SD 0,15 ve 1±SD 1,02 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi (p<0,05). 5. dakikadaki kaşıntı yakınmasının skor ortalaması sırası ile 0,56±SD 0,39 ve 0,26±SD 0,37 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi (p<0,05). Bunlar dışındaki yakınmalarda iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Ortalama skorlara baktığımızda grup 1(brimonidin/ timolol), grup 2 (dorzolamid/ timolol) ve grup 3(latanoprost/ timolol) için 5. dakikada sırası ile 0,44±SD 0,51, 0,55± SD 0,32 ve 0,49±SD 0,41 olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı. 2. ayda kaydedilen ortalama skorlar ise sırası ile 0,41 ± SD 0,39, 0,60 ± SD 0,71 ve 0,51 ± SD 0,65 olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. (p>0,05). Grup 1 (BTSK)' de uykuya meyil yakınması olan bir hasta dışında hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmadı. Grup 2 (DTSK)' de ve Grup 3 (LTSK)' te birer hastada şiddetli kapak ödemi, korneal epitelyopati ve konjonktival hiperemi gözlemlendi. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı ve tedavileri için konsülte edildi. Bu hastaların dışında ciddi oküler ve sistemik yan etki görülmedi.

## TARTIŞMA

Primer açık açılı glokom (PAAG) açık ön kamara açısı ve 21 mmHg üzerinde göz içi basıncı ile birlikte, optik sinir liflerinde edinsel kayıp ve görme alanında anormalliklerle giden, erişkinlerde görülen kronik, bilateral, sıklıkla asimetrik bir optik nöropatidir (40).

Glokomun tanı ve takibinde göz içi basıncı ölçümünün büyük önemi vardır. Nitekim göz içi basıncı halen glokomatöz hasar gelişiminde en önemli risk faktörüdür (5, 6).

PAAG' da göz içi basıncı tek bir ilaçla hedeflenen düzeylere gerilemezse, cerrahi tedaviden önce birden çok ilacı bir arada kullanmak gerekebilir. Birden çok ilacın bir arada tedavide kullanılması hastaların tedaviye uyumunu güçleştirebilir. Sabit kombinasyon ilaçlar, damla uygulama süresi ve sayısını azaltacağından, hastaların tedaviye uyumunu arttırabilirler (41).

Her göz damlasında koruyucu olarak kullanılan bazı maddeler mevcuttur. Kullandığımız damla adedi arttıkça gözdeki koruyucu madde maruziyeti de artmaktadır. Sabit kombine ilaçlar bu nedenle koruyucu madde ile teması azaltmaktadır. İnvitro çalışmalarda, göz damlalarında koruyucu madde olarak kullanılan *benzalkonium klorid*' in kornea epiteline zararlı olduğu gösterilmiştir (42).

Günümüzde PAAG tedavisinde göz içi basıncını düşürmek amacı ile sabit kombinasyon ilaçlardan da faydalanılmaktadır. Şu an ülkemizde brimonidin tartrat %0,2 / timolol maleat %0,5, dorzolamid hidroklorür %0,2 / timolol maleat %0,5 ve latanoprost %0,005 / timolol maleat %0,5 sabit kombine göz damlaları kullanılmaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız ilaçlar tek tek incelendiğinde her üç ilacında etkili ve güvenli bir biçimde göz içi basıncı düşüşü sağladığı daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (43-56).

Craven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAAG hastalarında brimonidin tartrat %0,2 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu, brimonidin tartrat %0,2 ve timolol maleat %0,5' göz damlaları karşılaştırılmıştır. Üç ay süren ve 1159 hastanın katıldığı çalışmada BTKS kullanan grupta başlangıçta saat 08:00, 10:00, 03:00 ve 05:00'da ölçülen ortalama göz içi basınçları sırası ile  $24,7 \pm SD 0,14$ ,  $23,3 \pm SD 0,16$ ,  $22,1 \pm SD 0,17$  ve  $21,8 \pm SD 0,17$  mmHg olarak bulunmuştur ve üçüncü ayın sonunda göz içi basıncında değer aralığı 4,9-7,6 mmHg olan düşüş elde edilmiştir. Çalışmada oküler yan etkiler de kaydedilmiştir. Buna göre 3. ay sonunda BTKS kullanan hastalardan 38 (%9,9)' inde yanma, 21 (%5,5)' inde batma ve 9 (%2,3)' unda kaşıntı yakınmasına rastlanmıştır (43).

Thelen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalara BTKS başlanmıştır. Çalışmaya 816 hasta katılmıştır. Hastaların ilaç başlanmadan önceki göz içi basıncı ortalaması  $20,8 \pm SD 3,5$  mmHg olarak bulunmuştur. Hastaların ilaç başlandıktan 6 hafta sonrasındaki GİB ortalaması  $16,9 \pm SD 2,6$  mmHg ve 12. haftadaki GİB ortalaması  $16,5 \pm SD 2,7$  mmHg olarak bulunmuştur. Başlangıç GİB ortalamaları ile 6. haftada ölçülen GİB ortalamaları arasındaki fark istatistikî açıdan anlamlı bulunmuştur. Başlangıç GİB ortalamaları ve 12. hafta GİB ortalamaları arasındaki fark istatistikî açıdan anlamlı bulunmuştur. Altıncı hafta GİB ortalamaları ile 12. hafta GİB ortalamaları istatistikî olarak benzer bulunmuştur. Çalışmada hedeflenen GİB 18 mmHg altı olarak kabul edilmiştir ve bu hedefe ulaşan hasta oranı %79,5 olarak bulunmuştur (44).

Goni' nin yaptığı çalışmada BTKS kullanan grup ile sabit olmayan kombinasyonunu kullanan grup karşılaştırılmıştır. İlaç başlanmadan önceki GİB düzeyleri 22 ila 34 mmHg arası olan 371 hasta çalışmaya alınmıştır. Vizitler 2, 6 ve 12. haftalarda tekrar edilmiştir. Ortalama GİB düşüş miktarı her iki grupta da 4,4 ila 5,3 mmHg arasında bulunmuştur (45).

Papaconstantinou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 oküler hipertansif ve PAAG hastasına BTKS başlanmıştır. Çalışmaya başlanmadan önce tedavi alan hastalar ilaçtan arınma periyoduna (*wash out* periyodu) tabi tutulmuşlardır. Buna göre hastalar kullandıkları ilaca göre 1 ya da 2 hafta süre ile bu periyoda tabi

tutulmuşlardır. Hastaların *wash out* periyodu sonrası ölçülen GİB ortalaması  $23,09 \pm SD 1,98$  mmHg olarak bulunmuştur. İlaç kullanımını takiben 1. ve 2. aydaki vizitlerde göz içi basıncı ölçümleri sırası ile  $17,46 \pm SD 1,47$  ve  $17,51 \pm SD 1,43$  mmHg olarak bulunmuştur. İlaçlar başladıktan sonraki vizitlerde elde edilen GİB ölçümleri başlangıca göre istatistiksel açıdan düşüş göstermiştir (46). Bizim çalışmamızda *wash out* periyodu bu çalışmadan farklı olarak 4 hafta süre ile uygulanmıştır.

Sherwood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BTKS ve bu kombinasyonun bileşenlerinin göz içi basıncı üzerine etkileri incelenmiştir. Başlangıçta BTKS kullanan grup için saat 08:00, 10:00, 15:00 ve 17:00' da elde edilen göz içi basıncı ortalamaları sırası ile  $24,7 \pm SD 2,7$ ,  $23,3 \pm SD 3,1$ ,  $22,1 \pm SD 3,3$  ve  $22,8 \pm SD 3,3$  mmHg olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcından 12 ay sonra değer aralığı 4,4- 7,6 mmHg olan GİB düşüşü elde edilmiştir. Ortalama GİB düşüş yüzdesi %39,5 olarak hesaplanmıştır. Bu düşüş miktarı istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (38).

Bizim çalışmamızda BTKS kullanan grup (Grup 1) için başlangıçta saat 08:30, 10:30, 12:00, 13:30, 15:30 ve 17:30' da elde edilen göz içi basıncı ortalamaları sırası ile  $23,03 \pm SD 2,87$ ,  $22,94 \pm SD 2,00$ ,  $22,12 \pm SD 2,40$ ,  $21,94 \pm SD 2,39$ ,  $22,09 \pm SD 2,04$  ve  $22,21 \pm SD 2,27$  mmHg olarak bulundu ve 2. ayın sonunda  $8,06 \pm SD 1,08$  mmHg GİB düşüşü elde edildi. İkinci ayda elde edilen gün içi GİB ortalamaları sırası ile  $14,41 \pm SD 1,69$ ,  $14,47 \pm SD 3,30$ ,  $14,21 \pm SD 2,03$ ,  $14,44 \pm SD 1,58$ ,  $14,00 \pm SD 1,89$  ve  $14,41 \pm SD 1,48$  mmHg olarak bulundu. Yan etkilere baktığımızda 2. ayın sonunda 10 (%29) olguda (göz sayısı) yanma batma, 8 (%23) olguda (göz sayısı) kaşıntı yakınması kaydedildi.

Garcia-Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada latanoprost %0,005 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu ile brimonidin tartrat %0,2 ve timolol maleat %0,5' in birlikte kullanıldığı sabit olmayan kombinasyon ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada oküler hipertansif ve glokom tanılı hastalarda göz içi basıncı düşüş miktarı ve yan etkiler kıyaslanmıştır. İlaç başladıktan altı ay sonra LTSK kullanan grupta göz içi basıncı ortalamaları saat 08:00, 12:00 ve 16:00'da

sırası ile  $27.4 \pm SD 2.6$ ,  $26.3 \pm SD 3.1$  ve  $25.5 \pm SD 3.4$  mmHg olarak ölçülmüştür. Tüm ölçümlerin ortalaması ise  $26.4 \pm SD 2.7$  mmHg olarak bulunmuştur. Altıncı ayda yine aynı saatlerde elde edilen göz içi basıncı ortalamaları sırası ile  $17.6 \pm SD 3.1$ ,  $16.8 \pm SD 2.9$  ve  $16.3 \pm SD 3.0$  mmHg olarak ölçülmüştür. Tüm ölçümlerin ortalaması ise  $16.9 \pm SD 2.8$  mmHg olarak bulunmuştur. Ortalama GİB düşüş miktarı  $9.5 \pm SD 3.4$  mmHg olarak bulunmuştur. 6. ay ile başlangıçta elde edilen GİB ortalamaları arası fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Toplam 165 hastadan 29 (%17,6)' unda oküler tolere edilebilir düzeyde yan etkiler, 14 (%8,5)' ünde sistemik yan etkiler kaydedilmiştir (47).

Konstas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akşam verilen LTSK ile günde 2 defa uygulanan timolol maleatı etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. LTSK kullanan grupta başlangıçta göz içi basıncı ortalamaları saat 06:00, 10:00, 14:00, 18:00, 22:00 ve 02:00' da sırası ile  $25.7 \pm SD 2.7$ ,  $27.2 \pm SD 2.9$ ,  $25.3 \pm SD 2.7$ ,  $24.8 \pm SD 2.4$ ,  $24.0 \pm SD 2.9$ ,  $23.1 \pm SD 2.1$  mmHg ve tüm ölçümlerin ortalaması  $25.0 \pm SD 2.0$  mmHg olarak bulunmuştur. İkinci ayın sonunda göz içi basıncı ölçümleri sırası ile  $16.2 \pm SD 2.2$ ,  $16.5 \pm SD 2.1$ ,  $16.4 \pm SD 2.0$ ,  $16.9 \pm SD 2.7$ ,  $16.1 \pm SD 2.0$ ,  $16.2 \pm SD 2.2$  mmHg ve tüm ölçümlerin ortalaması  $16.4 \pm SD 1.9$  mmHg olarak bulunmuştur. İkinci ay sonundaki GİB ortalamalarındaki azalma sırası ile  $9.5 \pm SD 2.2$ ,  $10.7 \pm SD 2.2$ ,  $8.8 \pm SD 2.6$ ,  $7.8 \pm SD 2.3$ ,  $7.8 \pm SD 2.8$ ,  $7.0 \pm SD 2.8$  mmHg ve tüm ölçümlerin ortalaması  $8.6 \pm SD 1.7$  mmHg olarak bulunmuştur. Başlangıç 2. ay arası GİB ölçümü arası fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (48).

Özkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GİB 30 mmHg ve üzeri olan glokom hastalara LTSK başlanmıştır. Hastaların başlangıçtaki GİB ortalaması  $32.28 \pm SD 0.92$  mmHg olarak bulunmuştur. Tedavi başlangıcından itibaren 1. gün, 1. hafta, 1. ay ve 6. ayda GİB ölçümü ortalamaları sırası ile  $18.75 \pm SD 0.68$ ,  $17.96 \pm SD 0.90$ ,  $17.64 \pm SD 0.66$  ve  $17.46 \pm SD 0.50$  mmHg olarak bulunmuştur. Başlangıca göre diğer vizitlerdeki GİB ölçümleri istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermiştir. Yirmisekiz hastanın katıldığı çalışmada 1 hastada yanma- batma, 1 hastada kızarıklık ve 1 hastada da kaşıntı yakınması kaydedilmiştir (49).

Stewart ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalara LTSK başlanmıştır. Başlangıçta saat 08:00, 12:00 ve 16:00' da ölçülen göz içi basıncı ortalamaları sırası ile  $26,9 \pm SD 3,2$ ,  $25,9 \pm SD 4,0$   $25,0 \pm SD 4,1$  mmHg ve tüm göz içi basıncı ölçümlerinin ortalamaları ise  $26,0 \pm SD 3,4$  mmHg olarak bulunmuştur. İkinci ayın sonunda ölçülen göz içi basıncı ortalamaları sırası ile  $18,6 \pm SD 4,6$ ,  $16,2 \pm SD 3,2$ ,  $17,2 \pm SD 2,6$  mmHg ve tüm göz içi basıncı ölçümlerinin ortalamaları ise  $17,2 \pm SD 2,8$  mmHg olarak ölçülmüştür. Başlangıç ve 2. ayda ölçülen GİB ortalaması farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (50).

Bizim çalışmamızda LTSK kullanan grup (Grup 3) için başlangıçta saat 08:30, 10:30, 12:00, 13:30, 15:30 ve 17:30' da ölçülen göz içi basıncı ortalamaları sırası ile  $23,37 \pm SD 2,70$ ,  $23,26 \pm SD 1,83$ ,  $22,55 \pm SD 2,72$ ,  $22,97 \pm SD 2,28$ ,  $21,92 \pm SD 1,81$  ve  $22,61 \pm SD 2,18$  mmHg, tüm ölçümlerin ortalaması ise  $22,64 \pm SD 2,81$  mmHg olarak bulundu. İkinci ay sonunda ölçülen göz içi basıncı ortalamaları sırası ile  $14,84 \pm SD 2,33$ ,  $15,11 \pm SD 1,93$ ,  $14,37 \pm SD 1,98$ ,  $14,34 \pm SD 2,12$ ,  $14,34 \pm SD 2,12$  ve  $14,29 \pm SD 2,03$  mmHg, tüm ölçümlerin ortalaması ise  $14,62 \pm SD 1,84$  mmHg olarak bulundu. Ortalama GİB düşüş miktarı  $8,02 \pm SD 1,05$  (%35,42) mmHg olarak bulundu. İkinci ay ile başlangıçta elde edilen GİB ortalamaları arası fark istatistiksel açıdan ileri düzeyde anlamlı olarak değerlendirildi.

Henderer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada göz içi basıncı 30 mmHg ve üzeri olan hastalara dorzolamid hidroklorür %0,2 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu başlanmıştır. Göz içi basıncı ölçümleri saat 09:00 ve 21:00' dayapılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların GİB ortalaması  $37,5 \pm SD$  mmHg olarak tespit edilmiştir. Çalışmanın birinci ayında ölçülen GİB ortalaması  $18,4 \pm SD 0,5$  mmHg ve 2. ayında ise  $17,6 \pm SD 0,6$  mmHg olarak bulunmuştur. Başlangıç GİB ortalaması ile birinci aydaki GİB ölçümü arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Başlangıç göz içi basıncı ortalaması ile ikinci ay GİB ölçümü arasında ki fark da istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Birinci ay ile 2. ayda elde edilen göz içi basıncı ölçümleri arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır (51).

Choudhri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DTSK kullanan grup ile dorzolamid hidroklorür %0,005 ve timolol maleat %0,5' ın sabit olmayan



kombinasyonunu kullanan grup karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 74 hasta katılmıştır. Dorzolamid hidroklorür %0,005 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonunu kullanan grubun başlangıçtaki GİB ortalaması  $19,4 \pm SD 4,2$  mmHg olarak bulunmuştur. 4 hafta ilaç kullanımını takiben elde edilen GİB ortalaması  $17,3 \pm SD 3,9$  mmHg olarak bulunmuştur. Dördüncü hafta sonunda elde edilen GİB ortalamaları başlangıçta elde edilen göz içi basıncı ortalamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı düşüş göstermiştir (52).

Bizim çalışmamızda DTSK kullanan grup (Grup 3) için başlangıçta saat 08:30, 10:30, 12:00, 13:30, 15:30 ve 17:30' da ölçülen göz içi basıncı ortalamaları sırası ile  $23,25 \pm SD 2,38$ ,  $23,15 \pm SD 2,41$ ,  $22,94 \pm SD 1,94$ ,  $23,38 \pm SD 2,50$ ,  $23,00 \pm SD 3,03$  ve  $23,09 \pm SD 2,07$  mmHg, tüm ölçümlerin ortalaması ise  $23,12 \pm SD 3,01$  mmHg olarak bulundu. İkinci ay sonunda ölçülen göz içi basıncı ortalamaları sırası ile  $14,44 \pm SD 2,23$ ,  $14,47 \pm SD 2,30$ ,  $14,76 \pm SD 1,92$ ,  $14,65 \pm SD 2,17$ ,  $14,44 \pm SD 1,99$  ve  $14,32 \pm SD 2,14$  mmHg, tüm ölçümlerin ortalaması ise  $14,51 \pm SD 2,14$  mmHg olarak bulundu. Ortalama GİB düşüş miktarı  $8,61 \pm SD 1,14$  (%37,24) mmHg olarak bulundu. İkinci ay ile başlangıçta elde edilen GİB ortalamaları arası fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Çalışmamız bahsi geçen diğer çalışmalardan farklı olarak daha az hasta ile ve tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Çoğu literatürde hastaların gözlerine ayrı ayrı ilaçlar başlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 3 ayrı ilaç karşılaştırıldı. Bu sebepten ötürü her hasta ayrı bir ilaç grubuna alındı. Tedaviye uyumun artırılması ve kullanım rahatlığı da göz önünde bulundurulduğunda hastaların tek ilaç kullanmasının daha uygun olduğu düşünüldü.

Gün içerisinde göz içi basıncının bir defa ölçümü, glokom veya glokom şüphesi olan hastalarda GİB değişimlerinin gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle glokom tanısı koyarken veya glokom hastalarını takip ederken tek bir ölçüm ile yetinmeyip ölçümlerimizi gün içine yaymamız gerekmektedir (8).

Göz içi basıncı gün içerisinde kardiyak ve solunum aktivitelerine göre değişebilmektedir. Günlük göz içi basıncı değişimi ortalama 3 ila 5mmHg dır.

Bundan dolayı gün içi belirli saatlerde göz içi basıncı ölçümleri glokom takip ve tedavisinde daha güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Göz içi basıncı genellikle sabahları daha yüksek ölçülmektedir. Bu dalgalanmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Plazma kortizol düzeyinin bunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Göz içi basıncı bazı insanlarda akşama doğru yükselmektedir. Bu 2 grup dışında iki farklı grup daha gösterilmiştir. Üçüncü grup akşam göz içi basıncı yüksekliği ile giden, dördüncü grupta düz olarak adlandırılan ve gün içinde büyük değişim göstermeyen gruptur (8).

Konstas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada latanoprost %0,005 ve DTSK'nun göz içi basıncı üzerine etkileri incelenmiştir. Göz içi basıncındaki gün içi değişimler değerlendirilmiştir. Göz içi basınçları ilaç başlanmadan önce, ilaç başladıktan sonraki 2. ve 6. aylarda saat 08:00, 12:00, 16:00, 20:00, 24:00 ve 04:00'da ölçülmüştür. DTSK grubunda ortalama GİB  $25,3 \pm SD 2,3$  mmHg' dan  $18,1 \pm SD 1,9$  mmHg' ya düşmüştür. 2. ve 6. aylarda gün içi GİB değişimi istatistiksel açıdan anlamsız olarak değerlendirilmiştir (53).

Konstas ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada brimonidin tartrat %0,2 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonunun etkisi bu ilacın bileşenlerinin sabit olmayan kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Brimonidin tartrat %0,2 / timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonunu kullanan grupta başlangıçta elde edilen göz içi basıncı ortalaması  $24,6 \pm SD 1,9$  mmHg ve tedavi başladıktan 6 hafta sonra elde edilen göz içi basıncı ortalaması  $19,2 \pm SD 1,9$  mmHg olarak bulunmuştur. Altı hafta sonunda saat 06:00, 10:00, 14:00, 18:00, 22:00, 02:00'da elde edilen göz içi basıncı ortalamalarının değişimleri istatistiksel açıdan anlamsız olarak değerlendirilmiştir (54).

Çalışmamızda her üç grup için sabah 08.30, 10:30, 12:00, 13:30, 15.30 ve 17.30' da göz içi basıncı ölçümleri *Goldmann applanasyon tonometri*' si ile yapıldı. İkinci ayın sonunda her üç grupta da gün içi GİB değişimleri istatistiksel açıdan anlamsız olarak değerlendirildi. Çalışmamızda istatistiksel açıdan her üç grup GİB düşüş miktarları ve gün içi GİB değişim miktarları açısından benzer bulundu.

Hamacher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAAG ve oküler hipertansiyonu olup; daha önce başka tedaviler alan hastalarda sabit kombine ilaçlar, tekli ilaçlar ve ikili kullanılan sabit olmayan kombine ilaçların göz içi basıncı üzerine etkileri araştırılmıştır. Buna göre LTSK tedavisini alan grupta başlangıç GİB ortalaması  $20.6 \pm SD 3.8$  mmHg, tedavi başladıktan 2 ay sonra hesaplanan GİB ortalaması  $17,7 \pm SD 3.0$  mmHg olarak bulunmuştur. Dorzolamid hidroklorür %0,2 / timolol maleat %0,5 sabit kombine tedavisini alan grupta ise GİB ortalamaları sırası ile  $21,1 \pm SD 3,8$  ve  $17,8 \pm SD 3,1$  mmHg olarak bulunmuştur. Her iki grupta da başlangıç ve 2. ay arası GİB ortalamaları farkı istatistiki açıdan anlamlı olarak bulunmuştur (55).

Hatanaka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BTKS ile DTSK karşılaştırılmıştır. 8 hafta süren çalışmada göz içi basınçları saat 08:00, 10:30, 02:00, 04:00' da ölçülmüştür. 210 hastanın katıldığı çalışmada BTKS grubunun ilaç başlanmadan önceki GİB ortalaması  $23,43 \pm SD 3,22$  mmHg, DTSK grubunun ilaç başlanmadan önceki GİB ortalaması  $23,43 \pm SD 4,06$  mmHg bulunmuştur. 8. hafta sonu vizitinde GİB düşüş miktarları sırası ile  $7,02 \pm SD 3,06$  ve  $6,91 \pm SD 3,67$  mmHg olarak bulunmuştur. İki grup arasında ilaçlar başlanmadan önceki ve sonraki GİB ortalamaları istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Her iki grupta da tolere edilebilir düzeyde yan etkiler gözlemlenmiştir (56).

Shin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LTSK, DTSK ile karşılaştırılmıştır. LTSK 3. ayın sonunda göz içi basıncını  $9,4 \pm SD 0,27$  mmHg, DTSK ise  $8,4 \pm SD 0,26$  mmHg düşürdüğü görülmüştür. Her iki grupta da görülen GİB düşüş miktarları istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki göz içi basıncı düşürme miktarı farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (57).

Benzer şekilde 08:00, 20:00 saatleri arasında 2 saatte bir göz içi basıncı ölçümünün yapıldığı Konstas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LTSK ile DTSK karşılaştırılmıştır. Başlangıçta elde edilen göz içi basıncı ortalaması LTSK grubunda  $20,1 \pm SD 2,0$  mmHg DTSK grubunda ise  $20,2 \pm SD 1,9$  mmHg olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında başlangıç GİB değerleri istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur. Dördüncü hafta sonunda elde edilen göz içi basıncı ortalamaları sırası

ile  $17,3 \pm SD 2,2$  mmHg ve  $17,0 \pm SD 2,0$  mmHg olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında 4. hafta sonunda elde edilen GİB değerleri istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur (58).

Arcieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BTKS ile DTSK karşılaştırılmıştır. Çalışmaya PAAG tanısı alınmış 60, oküler hipertansif tanılı 14 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilmeden önce tedavi alan hastalar 4 hafta süren ilaçtan arınma periyoduna (wash out periyodu) tabi tutulmuşlardır. Başlangıçta saat 08:00, 12:00 ve 04:00' da ve 4. haftanın sonunda yine aynı saatlerde göz içi basıncı ölçümleri tekrar edilmiştir. Başlangıçta elde edilen göz içi basıncı ortalaması her iki grup içinde  $22,9 \pm SD 1,6$  mmHg olarak bulunmuştur. Dört haftalık tedavi periyodu sonrası ölçülen ortalamalar BTKS grubunda  $15,0 \pm SD 2,1$  mmHg ve DTSK grubunda  $15,4 \pm SD 2,1$  mmHg olarak bulunmuştur. Dördüncü hafta sonundaki göz içi basıncı düşüş miktarları sırası ile  $7,8 \pm SD 1,9$  mmHg ve  $7,4 \pm SD 1,8$  mmHg olarak bulunmuştur. Her iki grup başlangıç GİB ölçüm ortalamaları, 4. hafta sonunda elde edilen GİB ortalamaları ve 4. hafta sonundaki GİB düşüş miktarları istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ( $p > 0,05$ ). Her iki grupta da başlangıç ve 4. haftada elde edilen GİB ortalamaları arası fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ) (59). Bizim çalışmamızda da hastalardan çalışmaya dahil edilmeden önce tedavi alanlar 4 hafta süre ile ilaçtan arınma periyoduna (wash out periyodu) tabi tutulmuşlardır.

Çalışmamızda grup1 (BTKS), grup 2 (DTSK) ve grup 3 (LTSK) için başlangıçta elde edilmiş tüm GİB ortalamaları sırası ile  $22,38 \pm SD 2,07$ ,  $23,12 \pm SD 3,01$  ve  $22,64 \pm SD 2,81$  mmHg olarak bulundu. Tedaviden sonraki 2. ayda bu değerler sırası ile  $14,32 \pm SD 1,98$ ,  $14,51 \pm SD 2,14$  ve  $14,62 \pm SD 1,84$  mmHg olarak bulunmuştur. Her 3 grup için başlangıç GİB değerleri ve 2. ayda elde edilen GİB değerleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Bizim çalışmamızda kullandığımız ilaçların yan etkileri de değerlendirildi. Yan etkiler ilaçlar başlandıktan hemen sonra 5. dakikada ve 2. ayda *Ocular Discomfort Scale (ODS)* yardımı ile puanlandırılıp kaydedildi (39).

Chan ve arkadaşlarının çalışmasında BTKS ve DTKS oküler tolerabilite ve yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Hastaların bir gözüne BTKS diğer gözüne DTKS başlanmıştır. Hastaların şikayetleri ve yan etkiler *Ocular Discomfort Scala (ODS)* kullanılarak 30-40. saniyelerde ve 5. dakikada kaydedilmiştir. Buna göre 30-40. saniyelerde kaydedilen yan etkiler BTKS grubunda ortalama skor olarak 0,43, DTKS grubunda ise ortalama skor 1,97 olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 5. dakikada kaydedilen yan etkiler BTKS grubunda ortalama skor 0,13, DTKS grubunda ise ortalama skor 0,37 olarak bulunmuştur. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada 5. dakikada hasta şikayetlerinin ve yan etkilerin her iki grup için benzer olduğu söylenmiştir. Sadece 30- 40. saniyelerdeki değerlendirme göz önünde bulundurulduğunda BTKS grubu hastalar için daha rahat bir kullanıma sahiptir denilmiştir(39).

Bizim çalışmamızda ortalama skora baktığımızda grup 1 (BTKS), grup 2 (DTKS) ve grup 3 (LTKS) için 5. dakikada sırası ile  $0,44 \pm SD 0,51$ ,  $0,55 \pm SD 0,32$  ve  $0,49 \pm SD 0,41$  olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı. 2. ayda kaydedilen ortalama skorlar ise sırası ile  $0,41 \pm SD 0,39$ ,  $0,60 \pm SD 0,71$  ve  $0,51 \pm SD 0,65$  olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. ( $p > 0,05$ ). Chan' in çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda yan etkiler 5. dakika ve 8. haftada tekrar edilmiştir.

Solish ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DTKS brimonidin tartrat %0,2 ve timolol maleat %0,5' in birlikte kullanıldığı sabit olmayan kombinasyon ile karşılaştırılmıştır. Buna göre DTKS kullanan grupta yanma yakınması hastaların %14' ünde gözlemlenmiştir. Batma yakınması ise hastaların %4,9' unda gözlemlenmiştir. (60). Çalışmamızda yanma-batma yakınması olan hastalara baktığımızda 5. dakikada grup 1 (BTKS), grup 2 (BTKS) ve grup 3(LTKS) için 5. dakikada sırası ile %47, %41 ve %26, 2. ayda ise sırası ile %29, %26 ve %21 olarak bulundu.

Bizim çalışmamızda her üç sabit kombine ilacın göz içi basıncı üzerine etkileri ve hastalardaki yakınmalar incelendi. Her üç grupta da göz içi basıncında

etkin bir düşüş sağlandığı görüldü. Gruplarda ki hasta sayılarının az olması, çalışmanın tek merkezli olması ve çalışma süresinin kısıtlı olması bu durum için dezavantaj olarak görüldü. Çalışmamızda her üç ilacın gün içi GİB dalgalanması istatistiksel olarak farksız bulundu. Hastaların göz içi basınçları saat 08:30, 10:30, 12:00, 13:30, 15:30 ve 17:30' da ölçüldü. Ancak günlük GİB takibinin gün içine yayılarak ve gece ölçümlerinin de yapılması daha güvenli sonuçlar verebilirdi. Çalışmamızda hastaların her iki gözüne aynı ilacın başlanması kullanım rahatlığı ve çalışmanın güvenilirliği açısından bir avantaj olarak değerlendirildi.

## SONUÇLAR

1. Grup 1 (BTSK), grup 2 (DTSK) ve grup 3 (LTSK) arasında, hasta ve göz sayısı, yaş ortalaması ve cinsiyet gibi demografik özellikler bakımından anlamlı fark saptanmadı.

2. Gruplar arasında, hastaların çalışmaya dahil edilmeden önceki GİB ortalamaları ve MKK ortalamaları istatistiki anlamda benzer bulundu.

3. Her 3 grupta da tedavi sonrası gün içi GİB değişimi (gün içi GİB dalgalanması) istatistiki açıdan anlamsız olarak değerlendirildi. Üç grup arasında da gün içi GİB dalgalanma miktarları istatistiki olarak benzer bulundu.

4. Gruplar arasında, başlangıçta elde edilen tüm GİB ortalamaları, 2. ayda elde edilen tüm GİB ortalamaları ve tedavi sonrası GİB düşüş miktarları istatistiki açıdan benzer olarak bulundu.

5. Her üç grupta da 2. ayda elde edilen GİB ortalamaları, başlangıçta elde edilen GİB ortalamalarına göre istatistiki olarak ileri düzeyde anlamlı düşüş gösterdi.

6. Çalışma dışı bırakılan 3 hasta dışında, yan etkiler değerlendirildi. Buna göre gruplar arasında 2. ayda kaydedilen ortalama yan etki skorlaması istatistiki açıdan benzer olarak bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda GİB düzeyi her üç ilaç ile de benzer ölçüde ve istenilen miktarlarda düşüş gösterdi. Her üç grupta da yan etkiler benzer ölçüde ve tolere edilebilir düzeydeydi. Her üç ilacın da PAAG tedavisinde etkin ve güvenilir şekilde kullanılabileceği sonucuna varıldı.

## ÖZET

**Primer açık açılı glokomda topikal sabit kombinasyon ilaç tedavilerinin etkinlik ve oküler tolerabilitelerinin karşılaştırılması.**

**Dr. Murat Atabey ÖZER**

Primer açık açılı glokom (PAAG) kronik, bilateral, sıklıkla asimetrik bir optik nöropatidir. PAAG, açık ön kamara açısı ve yüksek (>21 mmHg) göz içi basıncı (GİB) ile seyreden, optik sinir liflerinde edinsel kayba ve görme alanında anormalliklere neden olan bir hastalıktır.

Çalışmamızın amacı; şu an ülkemizde glokom tedavisinde kullanılmakta olan sabit kombine göz damlalarının GİB üzerine etkilerinin ve oküler tolerabilitelerinin kıyaslanmasıydı.

Çalışmamıza 58 hasta (106 göz) dahil edildi. Hastalar uygulanan sabit kombine göz damllarına göre gruplandırıldı [grup 1 (brimonide tartrate 0,2% / timolol maleate 0,5%), grup 2 (dorzolamid hidroklorür 0,2% / timolol maleat 0,5%), grup 3 (latanoprost 0,005% / timolol maleat 0,5%)]. Yaş ortalaması, cinsiyet, hasta sayısı ve MKK ölçümleri bakımından üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Her üç grupta, hastaların çalışmaya dahil edilmeden önceki (saat 10:30' da elde edilen iki GİB ölçümünün ortalaması) GİB ortalamaları arasında istatistiki olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Başlangıçta ve 2. ayda elde edilen gün içi tüm GİB ortalamaları, 2. ayda elde edilen GİB düşüş miktarları üç grup arasında istatistiki anlamda benzer bulundu ( $p>0,05$ ). Her üç grupta da 2. ayda elde edilen GİB ortalamaları, başlangıçta elde edilen GİB ortalamalarına göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüş gösterdi ( $p<0,001$ ). Her 3 grupta da tedavi sonrası gün içi GİB dalgalanmaları istatistiksel açıdan anlamsız olarak değerlendirildi ( $p>0,05$ ). Her üç grup için hesaplanan yan etki skor ortalamaları istatistiksel açıdan benzer bulundu ( $p>0,05$ ).



Sonuç olarak alışmamızda GİB düzeyinin her  ilaç ile de istenilen seviyelere gerilediği görüldü. Her  ilacın GİB zerine etkileri benzer olarak değerlendirildi. Her  tedavi grubunda da yan etkiler tolere edilebilir dzeydeydi.

## SUMMARY

### **Comparison of the effectiveness and ocular tolerability of the medicine therapies of topical fixed combinations in the primary open-angle glaucoma.**

**Murat Atabey ÖZER, MD**

Primary Open-Angle Glaucoma (POAG) is an optical neuropathy which is chronic, bilateral and frequently asymmetric. POAG is a disease that causes to acquired loss in the optical nerve fibers and abnormalities in the field of vision with open angle of anterior chamber and high (>21 mmHg) intraocular pressure (IOP).

Aim of our study was to compare the effects of fixed combined eye drops, which are currently in use for glaucoma therapy in our country, on IOP and their ocular tolerabilities.

Fifty eight patients (106 eyes) were included into our study. Patients were grouped according to their applied fixed combined eye drops [group 1 (brimonide tartrate 0,2% / timolol maleate 0,5%), group 2 (dorzolamid hydrochloride 0,2% / timolol maleate 0,5%), group 3 (latanoprost 0,005% / timolol maleate 0,5%)]. No significant difference was found among the three groups in terms of average age, sex, number of patients and central corneal thickness measures ( $p>0,05$ ). There is no statistical difference found among the IOP averages of the three groups of patients before they were involved into the study (average of the two IOP measures which were taken at 10:30) ( $p>0,05$ ). All IOP averages which were obtained at all hours at the beginning and in the second month and IOP decrease amounts which were obtained in the second month, were all found to be similar in statistical terms ( $p>0,05$ ). Decrease in the IOP which was obtained in the second month was regarded to be significant in statistical terms for each of the three groups ( $p<0,001$ ). Diurnal fluctuations in IOP conducted for each of the three groups after the therapy were evaluated to be insignificant in statistical terms ( $p>0,05$ ). Averages of the side effect scores which were calculated for each of the three groups were found to be similar in statistical terms ( $p>0,05$ ).

As a conclusion, it was seen in our study that IOP level regressed to the desired levels with any of these three medicines. Effects of the each three medicines on IOP were evaluated to be similar. In each of the three treatment groups, side effects were within a tolerable range.

## KAYNAKLAR

1. Hollows FC, Graham PA. Intraocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. Br J Ophthalmol 1966;50: 570-586.
2. Bengisu Ü. Glokom. Göz hastalıkları. Ankara: Palme Yayınları, 1998: 139-158.
3. Choudhri S, Wand M, Shields MB. A comparison of dorzolamid-timolol combination versus the concomitant drugs. Am J Ophthalmology 2000;130: 832-833.
4. 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.
5. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996;80: 389-393.
6. Bengtsson B. Incidence of manifest glaucoma. Br J Ophthalmol 1989;73: 483-487.
7. Orhan M. Hümör Aköz Dinamiği. Editörler: Turaçlı ME, Önal M, Yalvaç SI: Glokom. Ankara: SFN yayıncılık, 2003: 4-10.
8. Zeimer RC. Circadien variations in intraocular pressure. Ritch R, Shields MB, Krupin T, editors. The Glaucomas. Vol 1 Mosby, st. Louis, 1996: 429-445.
9. Hsu SY, Sheu MM, Hsu AH, Wu KY, Yeh JI, Tien JN, et al. Comparisons of intraocular pressure measurements: Goldmann applanation tonometry, noncontact tonometry, Tono-pen tonometry, and dynamic contour tonometry. Eye 2009;23: 1582-1588

10. Ehongo A, de Maertelaer V, Cullus P, Pourjavan S. Correlation between corneal hysteresis, corneal resistance factor, and ocular pulse amplitude in healthy subjects. *J Fr Ophthalmol* 2008;31: 999-1005.

11. Öge İ. Ön kamara ve açılı. Editörler: Turaçlı ME, Önal M, Yalvaç SI: *Glokom*. Ankara: SFN yayıncılık, 2003: 11-16.

12. Shin IH, Kang SY, Hong S, Kim SK, Seong GJ, Tak MG, et al. Comparison of OCT and HRT findings among normal, normal tension glaucoma, and high tension glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2008; 22:236-241.

13. Scuderi GL; Cesareo M, Perdicchi A, Recupero SM. Standart automated perimetry and algorithms for monitoring glaucoma progression. *Prog Brain Res* 2008;173: 77-99.

14. Iester M, Mete M, Figus M, Frezotti P. Incorporating corneal pachymetry into the management of glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009;35: 1623-1628.

15. Whitacre MM, Stein R, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993;115: 592-596.

16. Suyugül N. Glokom sınıflandırılması, epidemiyolojisi ve genetiği. Editörler: Turaçlı ME, Önal M, Yalvaç SI: *Glokom*. Ankara: SFN yayıncılık, 2003: 63-68.

17. Yalvaç SI. Primer açık açılı glokomun patofizyolojisi. *Glokom: Nisan Kurs Kitabı*. Ankara;2007: 41-45.

18. Ertürk H. Primer açık açılı glokom. Editörler: Turaçlı ME, Önal M, Yalvaç SI. *Glokom*. Ankara: SFN yayıncılık, 2003: 69-76.

19. Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol* 2000;130: 429-440.
20. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH. Q-switched 532nm Nd: YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty). *Ophthalmology* 1998;105: 2082-2090.
21. Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open angle glaucoma. *Eye* 2001;15: 197-201.
22. Bron A, Baudouin C, Denis P, Nordmann JP, Renard JP, Rouland JF, et al. Satisfaction and compliance of ocular hypertensive and glaucoma patients topically treated with a combination therapy. *J Fr Ophthalmol* 2008;31: 659-665.
23. Derich RJ. Cholinergic agents. In: Morrison JC, Pollak IP, editors. *Glaucoma Science and Practice*. Thieme, New York, 2003: 383-390.
24. Shields MB. Cholinergic stimulators. *Textbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore; 1998: 384-397.
25. Shields MB. Adrenergic stimulators. *Textbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore; 1998: 398-412.
26. Turaçlı ME. Adrenerjik Antagonistler. Editörler: Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI. *Glokom*. Ankara: SFN yayıncılık, 2003: 171-175.
27. Lee PS, Gagliuso DJ, Serle JB. Medical therapy for glaucoma. Choplin NT, Lundy DC, editors. *Atlas of Glaucoma Second Edition*. London: Informa Healthcare, 2007: 228-230.

28. Shields BM. Carbonic anhydrase inhibitors. *Textbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore; 1998: 431-439.

29. Lippo EA, Carlson LE, Ehinger B, Eriksson LO, Finnström K, Holmin C, et al. Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1992;100: 495.

30. Strahlman E, Tipping R, Vogel R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. International Dorzolamide Study Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 985-986.

31. Kolker AE. Hyperosmotic agents in glaucoma. *Invest ophthalmol* 1970;9: 418-423.

32. Lee PS, Gagliuso DJ, Serle JB. Medical therapy for glaucoma. Choplin NT, Lundy DC, editors. *Atlas of Glaucoma Second Edition*. London: Informa Healthcare, 2007: 226-228.

33. Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandine analogs in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol* 1999;14: 114-123.

34. Woodward DF, Kraus AH, Chen J, Chen J, Lai RK, Spada CS, Burk RM, et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol* 2001; 45:337-345.

35. Steward WC, Konstas AGP, Pfeiffer N. Patients and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20: 461-469.

36. Boyle JE, Ghosh K, Greser DK, Adamsons IA. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1998;105: 1945-1951.

37. Pfeiffer N. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;204: 893-899.

38. Sheerwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM et al. Twice-daily 0.2 % brimonidine/ 0.5 % timolol fixed combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: A 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 1230-1238.

39. Chan K, Testa M, McCluskey P. Ocular comfort of combination glaucoma therapies: Brimonidin 0.2% / timolol 0.5% compared with dorzolamid 0.2% / timolol 0.5 %. *J of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2007;23: 372-376.

40. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1995;26: 233-236.

41. Sheerwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM et al. Twice-daily 0.2 % brimonidine/ 0.5 % timolol fixed combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: A 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 1230-1238.

42. De Saint Jean M, Debbosch C, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Boudovin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an invitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000;20: 85-94.

43. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, Cheetham JK, Schiffman R. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005;21: 337-348.



44. Thelen U, Buchholz P, Kimmich F. Treatment of patients with primary open-angle glaucoma with a fixed combination of brimonidine 0.2%/timolol 0.5%: multicenter, open-label, observational study in Germany. *Curr Med Res Opin* 2009;25: 1003-1009.

45. Goni FJ; Brimonidine/Timolol Fixed Combination Study Group. 12-week study comparing the fixed combination of brimonidine and timolol with concomitant use of the individual components in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15: 581-590.

46. Papaconstantinou D, Georgalas I, Kourtis N, Pitsas C, Karmiris E, Koutsandrea C, et al. Preliminary results following the use of a fixed combination of timolol-brimonidine in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2009;3: 227-230.

47. Garcia-Sanchez J, Rouland JF, Spiegel D, Pajic B, Cunliffe I, Traverso C, et al. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with the unfixed combination of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. A six month, evaluator masked, multicentre study in Europe. *Br J Ophthalmol* 2004;88: 877-883.

48. Konstas AG, Lake S, 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.

49. Ozkurt YB, Sengor T, Evciman T, Haboğlu M, Baş G, Aydın S. Administration of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in glaucoma patients with an intraocular pressure over 30 mmHg. *Clin Ophthalmol* 2009;3: 337-339.

50. Stewart WC, Stewart JA, Day DG, Sharpe ED, Jenkins JN. Efficacy and safety of the latanoprost/timolol maleate fixed combination vs concomitant brimonidine and latanoprost therapy. *Eye* 2004;18: 990-995.

51. Henderer JD, Wilson RP, Moster MR, Myers J, Schmidt C, Fontanarosa J, et al. Timolol/dorzolamide combination therapy as initial treatment for intraocular pressure over 30 mm Hg. *J Glaucoma*. 2005;14: 267-270.

52. Choudhri S, Wand M, Shields MB. A comparison of dorzolamide- timolol combination versus the concomitant drugs. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:832-833.

53. Konstas AG, Kozobolis VP, Tsironi S, Makridaki I, Efremova R, Stewart WC. Comparison of the 24-hour intraocular pressure-lowering effects of latanoprost and dorzolamide/timolol fixed combination after 2 and 6 months of treatment. *Ophthalmology* 2008;115: 99-103.

54. Konstas AG, Katsimpris IE, Kaltsos K, Georgiadou I, Kordelou A, Nelson LA, et al. Twenty-four-hour efficacy of the brimonidine/timolol fixed combination versus therapy with the unfixed components. *Eye* 2008;22: 1391-1397.

55. Hamacher T, Schinzel M, Schölzel-Klatt A, Neff H-M, 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.

56. Hatanaka M, Grigera DE, Barbosa WL, Jordao M, Susanna R Jr. An eight-week, multicentric, randomized, interventional, open-label, phase 4, parallel comparison of the efficacy and tolerability of the fixed combination of timolol maleate 0.5%/brimonidine tartrate 0.2% versus fixed combination of timolol maleate 0.5%/dorzolamide 2% in patients with elevated intraocular pressure. *J Glaucoma* 2008;17: 674-679.

57. Shin DH, Feldman RM, Sheu WP; Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study Group. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/timolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2004;111: 276-282.

58. Konstas AG, Kozobolis VP, Lallos N, Christodoulakis E, Stewart JA, Stewart WC. Daytime diurnal curve comparison between the fixed combinations of latanoprost 0.005%/timolol maleate 0.5% and dorzolamide 2%/timolol maleate 0.5%. *Eye* 2004;18: 1264-1269.

59. Arcieri ES, Arcieri RS, Pereira AC, Andreo EG, Finotti IG, Sá Filho WF. Comparing the fixed combination brimonidine-timolol versus fixed combination dorzolamide-timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Curr Med Res Opin* 2007;23: 683-689.

60. Solish AM, DeLucca PT, Cassel DA, Kolodny AH, Hustad CM, Skobieranda F. Dorzolamide/ timolol fixed combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure: A 3-month comparison of efficacy, tolerability, and patient-reported measures. *J Glaucoma* 2004;13: 149–157.