

# Primer Açık Açılı Glokomlu Hastalarda Latanoprost/Timolol Maleat ve Dorzolamid/Timolol Maleat Sabit Kombinasyonlarının Göz İçi Basıncı ve Gün İçi Dalgalanmaları Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

## *Comparison of the Effects of Latanoprost/Timolol Maleate and Dorzolamide/Timolol Maleate Fixed Combinations on Intraocular Pressure and Diurnal Variation in Patients with Primary Open-angle Glaucoma*

Mehmet Şahin Sevim, Didem Esen, Banu Torun Acar, İbrahim Bülent Buttanrı, Suphi Acar  
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında Latanoprost/Timolol Maleat ve dorzolamid/timolol maleat sabit kombinasyonlarının göz içi basıncını düşürücü etkilerini ve göz içi basıncındaki gün içi dalgalanmalarını karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Primer açık açılı glokom tanısı alarak tedaviye başlanan 48 hastanın 96 gözü prospektif olarak incelendi. Hastalar rastgele olarak 2 gruba ayrıldı. İlk grupta yer alan 48 göze latanoprost/timolol maleat sabit kombinasyonu, ikinci gruptaki 48 göze dorzolamid/timolol maleat sabit kombinasyonu uygulandı. 3. ayda saat 08:00 ve 20:00 arasında her 2 saatte bir göz içi basıncı ölçümü yapıldı.

**Sonuçlar:** Her iki grupta da 3. ayda gün içi göz içi basıncı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görüldü. LTSK kullanan grupta gün içi göz içi basıncı dalgalanmalarındaki düşüş daha fazla bulundu ( $p<0,01$ ).

**Tartışma:** Üç aylık tedavi latanoprost/timolol maleat ve dorzolamid/timolol maleat sabit kombinasyonları primer açık açılı glokom hastalarında göz içi basıncını gün içinde etkili olarak düşürmektedir. Gün içi göz içi basıncı dalgalanmalarında latanoprost/timolol maleat sabit kombinasyonu daha fazla bir düşüş sağlamaktadır. (*TOD Dergisi 2010; 40: 76-9*)

**Anahtar Kelimeler:** Latanoprost/timolol maleat sabit kombinasyonu, dorzolamid/timolol maleat sabit kombinasyonu, göz içi basıncının gün içi dalgalanması

### Summary

**Purpose:** To compare the intraocular pressure (IOP)-lowering effect and diurnal variation of Latanoprost/Timolol Maleate (LTFC) and Dorzolamide/Timolol Maleate (DTFC) fixed combinations in patients with primary open-angle glaucoma (POAG).

**Material and Method:** 96 eyes of 48 patients followed with the diagnosis of POAG were included in this prospective study. The patients were randomly divided into two groups: the first group (48 eyes) was treated with LTFC and the second group (48 eyes) was treated with DTFC. At the 3rd month of therapy, the IOP was measured every 2 hours between 8:00 am and 8:00 pm.

**Results:** Both treatments significantly reduced the IOP during the daytime at the 3rd month. The diurnal variation was significantly lower in the LTFC group ( $p<0,01$ ).

**Discussion:** Three-month therapy with LTFC and DTFC effectively reduces IOP in POAG patients during the daytime. LTFC provides better reduction in the diurnal variation. (*TOD Journal 2010; 40: 76-9*)

**Key Words:** Latanoprost/Timolol Maleate fixed combination, Dorzolamide/Timolol Maleate fixed combination, diurnal variation of intraocular pressure

### Giriş

Glokomun optik siniri etkileme mekanizmasında birden çok faktörün rolü olabilir; ancak ilerleyici hasarda başlıca risk faktörü, göz içi basıncındaki (GİB) artıştır. Günümüzde glokom tedavisi esas olarak göz içi basıncını düşürmeye dayanmaktadır (1,2). GİB'nin tek bir ilaçla yete-

rince düşürülememesi durumunda, tedavi rejimine GİB'ni düşürücü başka ilaçlar eklenmektedir (3).

Latanoprost / timolol maleat (LTSK) ve dorzolamid/timolol maleat (DTSK) sabit kombinasyonları iyi bilinen glokom ilaçlarıdır. Bu iki ilaç birçok klinik çalışmada karşılaştırılmıştır. Shin ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada, sabah tek doz uygulanan LTSK'nın günlük GİB'ni,

DTSK'ya göre 1 mmHg daha fazla düşürdüğü bulunmuştur (4). Fakat Konstas ve arkadaşları yaptığı çalışmada latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu dorzolamid ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve günlük GİB düşüş eğrisinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (5).

Bugüne kadar yapılan tüm çalışmalarda; Shin (4) ve Konstas'ın (5) klinik çalışmalarında farklı sonuçlar elde etmesi nedeniyle, bu iki kombine ilacın günlük GİB dalgalanmaları üzerine etkilerinin karşılaştırmasında bilimsel bir konsensusa varılamamıştır. Bu konuda daha fazla klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın amacı Primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında günde bir kere uygulanan LTKS ile günde iki kere uygulanan DTSK'nın GİB'deki gün içi dalgalanmalarına etkilerini karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Glokom Birimi'nde PAAG tanısı ile takip edilen 48 hastanın 96 gözü dahil edildi. Hastalara çalışmayla ilgili bilgi verilerek, tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı.

En az 18 yaşında, ilaçsız GİB ölçümleri en az 21 mmHg ve en çok 34 mmHg olan, açık açılı, görme keskinliği 0,5 ya da daha iyi olan, retina hassasiyetini, dolayısıyla görme alanını etkileyecek herhangi bir optik ortam bulanıklığı (katarakt, kornea bulanıklığı, vitreus bulanıklığı, yaşa bağlı maküla dejeneransı, miyopik dejenerans gibi) ve retina patolojisi olmayan, diyabetes mellitus, Behçet Hastalığı, üveit, kollajen doku hastalıkları gibi retina duyarlılığını etkileyebilecek sistemik bir hastalığı olmayan hastalar çalışma kapsamına alındı. Göz küresi travması, filtran cerrahi işlemleri ve son 3 ay içinde göz içi cerrahi operasyonu geçirmiş olanlar, hamile ya da emziren kadınlar çalışmaya alınmadı. Yirmi dört hastanın 48 gözüne latanoprost %0,005 ve timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu, 24 hastanın 48 gözüne %0,5 timolol maleat %2 dorzolamid HCL sabit kombinasyonu başlandı. LTKS günde bir defa akşam saat 08:00'de, DTSK ise günde 2 defa sabah 08:00 ve akşam 08:00'de uygulandı.

Hastaların ilk muayenesinde ayrıntılı bir öykü alındıktan sonra uzak ve yakın tashihli görme keskinliği, ön segment ve fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü, Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile açılı muayenesi, ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı, Humphrey otomatik perimetresi ile görme alanı ölçümü yapıldı. Hastaların tüm kontrol muayenelerinde görme keskinlikleri ölçülerek kaydedildi. GİB aynı aplanasyon tonometresi ve aynı hekim tarafından ölçüldü. Ortalama 3. aydaki kontrollerinde saat 8, 10,12,14,16,18,20'de GİB ölçülerek gün içi basınç dalgalanmalarına bakıldı. Üçüncü ay GİB saptanarak birbiriyle karşılaştırıldı.

## Sonuçlar

Çalışma yaşları 20 ile 76 arasında değişmekte olan, 18'i (%37,5) kadın ve 30'u (%62,5) erkek olmak üzere toplam 48 olgunun 96 gözü üzerinde yapıldı. Çalışma verileri Latanoprost/timolol maleat kullanılan grup "Grup 1" ve Dorzolamid/timolol maleat kullanılan grup "Grup 2" olmak üzere iki grup altında incelenmiştir. Olguların ortalama yaşları 55,08±11,12'dir. Gruplara göre olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ) (Tablo 1). Grup 1'de 24 hasta vardı, yaş ortalaması 52,87±11,36 idi. Grup 2'de 24 hasta vardı, yaş ortalaması 57,29±10,64 idi.

Grup 1'in santral kornea kalınlığı (SKK) ortalaması 573,16±34,00, Grup 2'nin ise 574,08±37,20 idi ve gruplar arasında SKK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Her iki grupta 3. aydaki kontrollerinde GİB'nin gün içi dalgalanmaları değerlendirildi. İki grupta da; sabah 08:00'deki GİB'ye göre saat 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00 ve 20:00'deki GİB'lerinde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ( $p<0,01$ ) (Tablo 2).

Grup 1'de saat 8'de elde edilen GİB'ye göre gün içindeki diğer saatlerde elde edilen GİB ölçümlerindeki yüzde düşüş düzeyi, Grup 2'den istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek bulundu (Tablo 2, Şekil 1).

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistikal Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma

**Tablo 1.** Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

		Grup 1 (n=24) Ort±SD	Grup 2 (n=24) Ort±SD	p
Yaş		52,87±11,36	57,29±10,64	0,171
Cinsiyet		n (%)	n (%)	
	Kadın	10 (%41,7)	8 (%33,3)	0,551
	Erkek	14 (%58,3)	16 (%66,7)	

**Tablo 2.** GİB'da gün içi dalgalanma

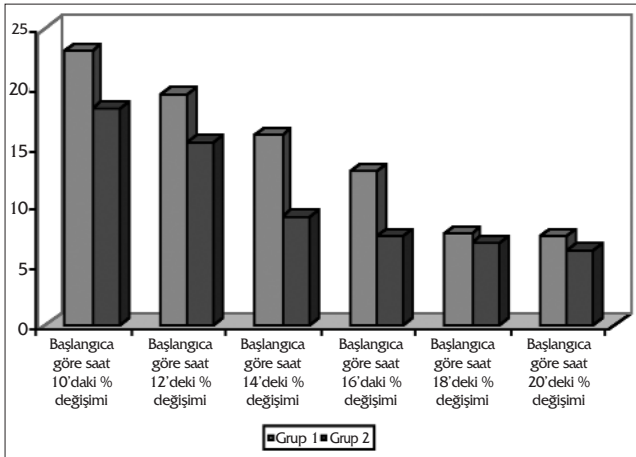
	Grup 1 Ort±SD (Medyan)	Grup 2 Ort±SD (Medyan)	p
Başlangıca Göre saat 10'daki % değişimi	22,34±6,95 (23,07)	18,56±6,43 (18,18)	0,001**
Başlangıca Göre saat 12'deki % değişimi	18,88±5,65 (19,37)	13,94±7,20 (15,38)	0,001**
Başlangıca Göre saat 14'deki % değişimi	15,81±6,76 (16,02)	9,83±8,25 (9,09)	0,001**
Başlangıca Göre saat 16'daki % değişimi	13,59±7,14 (12,91)	6,21±8,58 (7,41)	0,001**
Başlangıca Göre saat 18'deki % değişimi	9,48±7,07 (7,69)	4,54±8,65 (6,90)	0,013*
Başlangıca Göre saat 20'deki % değişimi	8,45±7,12 (7,41)	4,58±7,64 (6,25)	0,018*

Mann Whitney U test kullanıldı  
\*p<0,05  
\*\*p<0,01

verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

## Tartışma

Topikal karbonik anhidraz inhibitörü olan %2'lik dorzolamid ile beta blokör %0,5'lik timolol maleat ilk sabit kombine ilaçtır ve 1998'de kullanıma girmiştir. Günde 2 kez kullanılır. Dorzolamid-timolol maleat kombinasyonu sabit olmayan kombinasyonuna göre göz içi basıncını biraz daha fazla düşürmektedir (6-7).

**Şekil 1.** GİB gün içi dalgalanmalarındaki yüzde değişimlerin dağılımı

Latanoprost %0,005 ve timolol maleat %0,5 sabit kombinasyonu 2001 yılında kullanıma girmiştir. İçeriğinde yer alan timolol maleat hümör aközün yapımını azaltarak, latanoprost ise uveoskleral dışa akımı arttırarak GİB'ni azaltır. Günde 1 kez uygulanmaktadır. Sistemik ve oküler yan etkileri tolere edilebilir düzeydedir. Diürenal GİB'ni etkin bir şekilde kontrol altında tutar (8).

Her iki ilaç da kombine ilaçların sahip olduğu; damla sayısının azalması, hasta tarafından alınan şişe sayısı dolayısıyla maliyetin azalması, prezervanlara bağlı yan etkilerin azalması ve birinci damlanın gözden yıkanmasının ortadan kalkması gibi faydalara sahiptir (9). DTSK ile karşılaştırıldığında, LTSK'nın günde bir kere uygulanabilme avantajı vardır.

GİB dalgalanması, cinsiyet, yaş, diyet, kardiyak ve respiratuar sikluslar, postür, hidrasyon ve uyku evresi dahil olmak üzere birçok değişkenden etkilenir. Glokom hastalarına ait çalışmalarda, pik ve etki sonu GİB değerleri arasındaki dağılımda büyük farklılıklar gözlenmiştir. Glokomun varlığına ya da yokluğuna bakılmaksızın, genellikle GİB sabah erken saatlerde pik yapar ve gece düşer. Ancak glokom hastalarında, günün herhangi bir saatinde pik yapma olasılığı vardır (10,11). Tek bir GİB ölçümü, risk altındaki bir hastada görmeyi en fazla tehdit eden GİB'in gözden kaçmasına neden olabilir. Böylelikle, diürenal ya da sirkadyen GİB değerlendirmeleri, GİB ölçümünde daha güvenilir bir yöntem sunmaktadır ve en etkili tedavinin başlamasını sağlamaktadır. Glokom tedavisinin en büyük amacı; GİB dalgalanmalarını en aza indirmektir (12).

PAAG olan 48 hastanın 96 gözüne latanoprost/timolol maleat ve dorzolamid/timolol maleat sabit kombinasyonlarından birini uyguladığımız çalışmamızda hastaların ortalama 3. aydaki kontrollerinde saat 8,10,12,14,16,18 ve 20'de GİB değerleri ölçülerek GİB'nin gün içi dalgalanmalarına bakıldı. GİB'nin gün

içindeki dalgalanmaları arasında iki ilaç grubunda da anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ancak gün içindeki GİB yüzde değişimi karşılaştırıldığında latanoprost/timolol maleat grubunda anlamlı olarak daha yüksek bir yüzde değişim elde edilmiştir. Benzer şekilde sabah 8-akşam 8 saatleri arasında 2 saatte bir hastaların GİB'nin ölçüldüğü Konstas ve arkadaşları yaptığı çalışmada latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu dorzolamid ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve günlük GİB düşüş eğrisinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (5). PAAG tanısı almış ve glokom tedavisi alan, ikinci basamak tedavi olarak latanoprost/timolol maleat veya dorzolamid/timolol maleat tedavisiyle değiştirilen hastaların 24 saatlik GİB etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada her iki ilaç da günlük dalgalanmalarda benzer sonuçlar göstermiştir (13). Cvenkel ve arkadaşlarının yaptığı, sabah tek doz latanoprost/timolol maleat ve günde iki doz dorzolamid/timolol maleat uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmada sabah 8-akşam 8 saatleri arasında GİB'leri ölçülmüştür (14). Sonuçlar karşılaştırıldığında dorzolamid/timolol maleat grubunda akşam 6 ve 8'de, latanoprost/timolol maleat grubunda ise sabah 10'da anlamlı bir düşüş olmasa da her iki grubun sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde GİB'de anlamlı bir düşüş olduğu ve iki grubun sonuçlarında bir fark olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak PAAG hastalarında LTKS ve DTSK GİB'yi etkili olarak düşürmektedir. Her iki ilaç da gün içi GİB dalgalanmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermişlerdir. İki ilaç karşılaştırıldığında LTKS kullanan grupta gün içi GİB dalgalanmalarındaki düşüş daha fazla bulunmuştur.

## Kaynaklar

1. Mao LK, Steward WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991;111:51-4. [Abstract]
2. The AGIS Investigators. Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:429-40. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
3. Shin DH, Hughes BA, Song MS, Kim C, Yang KJ, Shah MI, et al. Primary glaucoma triple procedure with or without adjunctive mitomycin. Prognostic factors for filtration failure. *Ophthalmology.* 1996;103:1925-33. [Abstract]
4. 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;111:276-82. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
5. Konstas AG, Kozobolis VP, Lallas 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;18:1264-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
6. Boyle JE, Ghosh K, Greser DK, Adamson IA. The Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology.* 1998;104:1945-51. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
7. Strahmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamson IA. The Dorzolamide-Timolol Study Group. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmology.* 1998;105:1936-44. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
8. Feldman RM. An evaluation of the fixed-combination of latanoprost and timolol for use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5:909-21. [Abstract] / [PDF]
9. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:132-5. [Abstract]
10. Martinez A, Sanchez M. Retrobulbar haemodynamic effects of the latanoprost/timolol and the dorzolamide/timolol fixed combinations in newly diagnosed glaucoma patients. *Int J Clin Pract.* 2007;615:815-25. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
11. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. *J Glaucoma.* 2000;9:134-42. [Abstract]
12. Parrish R, Palmberg P. for the XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:688-702. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
13. Konstas AG, Mikropoulos D, Dimopoulos AT, Moutzias G, Nelson LA, Stewart WC. Second line therapy with dorzolamide/timolol or latanoprost/timolol fixed combination versus adding dorzolamide/timolol fixed combination to latanoprost monotherapy. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1498-502. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
14. Cvenkel B. Dorzolamide/ Timolol fixed combination versus Latanoprost/Timolol fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Curr Eye Res.* 2008;33:163-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]