

Topikal veya Oral Kullanılan Non Steroid Antiinflatuar İlaçların Latanoprostun Göziçi Basıncını Düşürmesi Üzerine Olan Etkileri

Tülay Şimşek (*), Ufuk Elgin (*), Aygen Batman (*), Orhan Zilelioğlu (**)

ÖZET

Amaç: Topikal veya sistemik kullanılan non steroid anti inflamatuvar ilaçların (NSAİ), latanoprostun göz içi basıncını (GİB) düşürücü etkisinde değişiklik yapıp yapmadığını araştırmak.

Yöntem: Prospektif, randomize, karşılaştırmalı olan bu araştırmada, çalışma grubunda 22 kontrol grubunda 11 sağlıklı olgu vardı. Tüm olgulara applanasyon tonometrisini de içine alan rutin göz muayenesi yapıldı ve %0.005 latanoprost 1x1/gün başlandı. Birinci haftanın sonunda çalışma grubundaki olgulara randomize olarak %0.1 diclofenac sodyum damla 3x1/gün (grup 1), veya 25 mg diclofenac sodyum tablet 2x1/gün (grup 2) bir hafta kullanacak şekilde başlandı. Kontrol grubundaki olgular ise çalışma boyunca sadece %0.005 latanoprost damla 1x1/gün kullandı. Tüm olgular çalışmadan 1 ve 2 hafta sonra yeniden muayene edildi.

Bulgular: Bazal GİB'ı grup 1'de ortalama 17.0 ± 2.8 mmHg, grup 2'de ortalama 16.2 ± 2.1 mmHg, kontrol grubunda 16.0 ± 1.8 mmHg idi ($p > 0.05$). Birinci hafta sonunda GİB'da grup 1'de ortalama 3.5 ± 2.1 mmHg, grup 2'de ortalama 3.4 ± 1.9 mmHg, kontrol grubunda 3.3 ± 1.1 mmHg düşüş oldu. Bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). İkinci haftanın sonunda GİB'da bazal değerlere göre grup 1'de ortalama 2.6 ± 1.8 mmHg, grup 2'de 2.4 ± 1.0 mmHg, kontrol grubunda ise 5.1 ± 1.3 mmHg düşme oldu. Birinci ve ikinci hafta sonundaki ortalama GİB düşme miktarları karşılaştırıldığında, çalışma gruplarındaki GİB düşme miktarları azalmış olmakla birlikte, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 1.000$). Ancak, kontrol grubunda latanoprostun GİB düşürme etkisinin arttığı görüldü ($p = 0.001$).

Sonuç: Oral veya topikal kullanılan NSAİ, sağlıklı kişilerde latanoprostun GİB düşürme etkisini bir miktar azaltmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hedef basıncı üst sınırdan seyreden olgular, latanoprost ile bu ilaçları uzun dönem birlikte kullanacaksa yakın takip edilmelidir.

Anahtar-Kelimeler: Latanoprost, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, diklofenak sodyum.

SUMMARY

Effects of Topical or Oral Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs on Intraocular Pressure Reducing Efficacy of Latanoprost

Purpose: To investigate the effects of oral or topical non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on latanoprost's intraocular pressure (IOP) reducing action.

(*) Sağlık Bakanlığı, Ulucanlar Eğitim ve Araştırma Göz Hastanesi II. Göz Kliniği Glokom Birimi, Ankara

(**) Sağlık Bakanlığı, Ulucanlar Eğitim ve Araştırma Göz Hastanesi II. Göz Kliniği Şefi, Ankara

Yazışma adresi: Tülay Şimşek, Turan Güneş Bulvarı 41. Sokak 8/20, 06450 Oran yolu Ankara
E-mail: tulaysimsek@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 17.03.2005
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 17.01.2006
Kabul Tarihi: 15.03.2006

Methods: This study is a prospective, randomized and comparative clinical study. There were 22 healthy subjects in study group and 11 healthy subjects in control group. All of the cases were underwent complete ophthalmic examination including applanation tonometry. Latanoprost 0.005% a dosage of one drop was given to study and control groups. After one week from the beginning of study, study group was randomly assigned to receive either 0.1% diclofenac sodium ophthalmic solution three times daily (group 1), or 25 mg diclofenac sodium tablet two times daily for 1 week (group 2). Control group was treated only latanoprost 0.005% one drop daily throughout the study. All subjects were re-examined after one and two weeks from the beginning of the study.

Results: Pretreatment mean IOP was 17.0 ± 2.8 mmHg in group 1, 16.2 ± 2.1 mmHg in group 2 and 16.0 ± 1.8 mmHg in control group ($p > 0.05$). After one week from the beginning of the study, mean IOP levels were reduced 3.5 ± 2.1 mmHg in group 1, 3.4 ± 1.9 mmHg in group 2 and 3.3 ± 1.1 mmHg in control group. It was statistically significant ($p < 0.05$). Mean IOP reduction was 2.6 ± 1.8 mmHg in group 1, 2.4 ± 1.0 mmHg in group 2 and 5.1 ± 1.3 mmHg in control group at the end of 2 weeks. When comparing the mean IOP reduction from baseline to 1 and 2 weeks, in spite of IOP reducing efficacy of latanoprost was minimally decreased in study groups it was statistically insignificant ($p = 1.000$). However, IOP reducing efficacy of latanoprost was increased in control group ($p = 0.001$).

Conclusion: Although, oral or topical NSAID have a decreasing effect on IOP reducing efficacy of latanoprost in healthy volunteers, it was statistically insignificant. The cases that have an IOP in upper limit of target pressure should be followed up closely if they use NSAID and latanoprost in a long term period.

Key Words: Latanoprost, non steroid anti-inflammatory drugs, diclofenac sodium.

GİRİŞ

Latanoprost prostaglandin (PG) F₂α analogu olup, düşük konsantrasyonlarda çok az yan etki ile GİB düşürür (1). Göz içi basıncını düşürücü etkisi timolole eş hatta bazı çalışmalarda daha fazla bulunmuştur (2). Günde tek doz uygulanması, özellikle sistemik ve oküler yan etkisinin az olması, ve güçlü oküler hipotensif etkisi nedeniyle günümüzde çok yaygın olarak kullanılmaktadır.

Latanoprost etkisini uveoskleral dışı akımı artırarak gösterir. Bu etkiyi direkt olarak PG FP reseptörleri üzerinden ve indirekt olarak endojen PG'ler üzerinden gerçekleştirir (3). Non steroid antiinflatuar ilaçlar siklooksijenaz enzim inhibisyonu yaparak endojen PG salınımını bloke ederler. Bazı çalışmalarda NSAİ'ların latanoprostun endojen PG salınımı üzerine olan etkisini de inhibe ettiği gösterilmiştir (4).

Glokomlu olguların büyük kısmı özellikle sistemik NSAİ ilaçları yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Yine topikal NSAİ, GİB'ni yükseltmemeleri nedeniyle steroid tedavisini gerektiren durumlarda, glokomlu olgularda tercih edilmektedirler. Lokal veya sistemik kullanımda NSAİ'nın, latanoprostun GİB düşürücü etkisinde değişiklik yapıp yapmadığını değerlendirmek üzere bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif, randomize, karşılaştırmalı olan bu klinik çalışma 18 yaşından büyük 39 sağlıklı olgu üzerinde yapıldı. Herhangi bir sistemik veya oküler hastalığı olan, latanoprost, indometazin, içeren damlalara veya sistemik NSAİ ilaçlara karşı bilinen alerjisi olan, sistemik ilaç kullanan, emziren veya hamile olabileceği düşünülen olgular çalışma dışında tutuldu. Çalışmaya başlamadan önce olgulara çalışmanın niteliği, kullanılan ilaçlara bağlı oluşabilecek komplikasyonlar açıklandı. Olguların görme keskinliği (Snellen eşeli), ve GİB (Goldmann aplanasyon tonometrisi) ölçüldü ve diğer rutin göz muayeneleri yapıldı. Ölçümler aynı aplanasyon tonometrisi kullanılarak sabah saat 9'da gerçekleştirildi. Tüm muayeneler bir-hafta-ara ile iki defa tekrarlandı. Olguların sadece bir gözü değerlendirilmeye alındı.

Başlangıçta tüm olgulara %0.005 latanoprost 1x1 damla/gün (Xalatan, Pfizer) dozunda gece yatmadan önce damlatılmak üzere başlandı. Olgular bir hafta boyunca sadece latanoprost kullandıktan sonra ölçümler tekrarlandı ve randomize olarak iki gruba ayrıldı. Latanoprostta ilave olarak 1. gruba %0.1 diclofenac sodyum damla (İnflased damla, Bilim), 3x1/gün dozunda, 2. gruba 25 mg diclofenac sodyum tablet (Voltaren tablet, Novartis) 2x1/gün dozunda başlandı. Kontrol grubundaki olgular ise çalışma boyunca sadece günde bir kez

%0.005 latanoprost damla kullandılar. Bir hafta boyunca latanoprost ile beraber ilave edilen ilaçları kullanan çalışma grubundaki olgularla, kontrol grubundaki olgular, tekrar kontrole çağrıldı. Kontrolde muayeneye ilave olarak olgular, ilaçlara ait yan etkiler açısından sorgulandı.

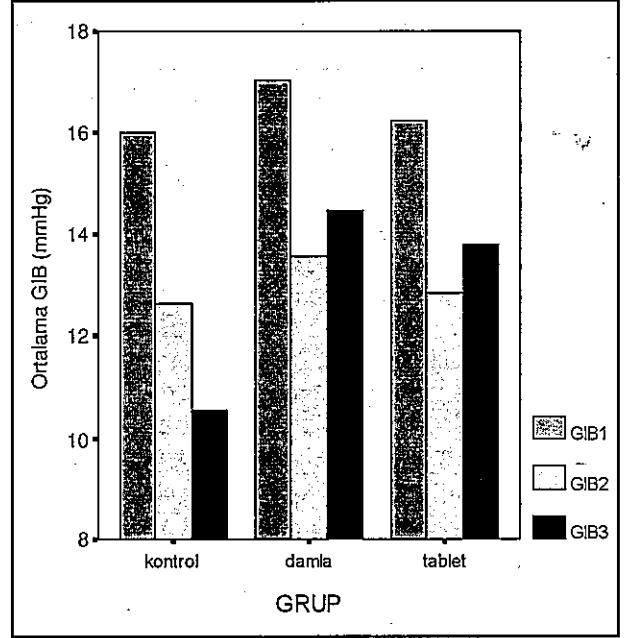
İstatistiksel değerlendirmede verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında verilerin karşılaştırılması için ANOVA testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma yapıldığı için aynı zamanda Bonferroni düzeltme testi uygulandı.

SONUÇLAR

Çalışmaya 24 kadın 15 erkek olmak üzere toplam 39 olgu alındı. Çalışma sırasında 2 olguda latanoprost bağıli allerjik reaksiyon görülmesi, 4 olgunun da ilacı düzenli kullanmaması nedeniyle 6 olgu çalışmadan çıkarıldı. Grup 1 de 4 (%40) erkek, 6 (%60) kadın toplam 10 olgu, grup 2 de 2 (%17) erkek, 10 (%83) kadın olmak üzere toplam 12 olgu, kontrol grubunda ise 4 (%36) erkek, 7 (%64) kadın toplam 11 olgu mevcuttu. Yaş ortalaması grup 1'de 35.3 ± 2.7 yıl, grup 2'de 38.0 ± 2.7 yıl, kontrol grubunda 42.0 ± 10.5 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.401$). Bazal GİB'ı grup 1'de ortalama 17.0 ± 2.8 mmHg, grup 2'de ortalama 16.2 ± 2.1 mmHg ve kontrol grubunda 16.0 ± 1.8 mmHg olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0.431$). Latanoprost kullanımını takiben 1. hafta sonunda ortalama GİB grup 1'de 13.5 ± 2.4 mmHg, grup 2'de 12.8 ± 2.8 mmHg ve kontrol grubunda 12.6 ± 1.2 mmHg olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.542$). Birinci hafta sonunda GİB'da grup 1'de ortalama 3.5 ± 2.1 mmHg, grup 2'de ortalama 3.4 ± 1.9 mmHg kontrol grubunda ise ortalama 3.3 ± 1.1 mmHg düşüş oldu. Bazal GİB değerleri ile karşılaştırıldığında bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Gruplar arasında ortalama GİB düşme miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.981$).

Latanoprost'a ilave olarak topikal ve sistemik NSAİ kullanımını takiben 2. hafta sonunda ortalama GİB grup 1'de 14.4 ± 2.8 , grup 2'de 13.7 ± 2.7 mmHg, kontrol grubunda 10.5 ± 0.9 mmHg olup kontrol grubu ile diğer gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$) (Şekil 1). İkinci haftanın sonunda GİB'da bazal değerlere göre grup 1'de ortalama 2.6 ± 1.8 mmHg, grup 2'de 2.4 ± 1.0 mmHg, kontrol grubunda 5.1 ± 1.3 mmHg düşme oldu. Bazal GİB değerleri ile karşılaştırıldığında bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Birinci ve ikinci hafta sonundaki ortalama

Şekil 1. Çalışma ve kontrol gruplarında oluşan ortalama göz içi basınç değişimi



GİB1: Bazal göz içi basıncı

GİB2: Latanoprost kullanımı sonrası göz içi basıncı

GİB3: Çalışma grupları için latanoprost+non steroid anti inflamatuvar ilaç, kontrol grubu için sadece latanoprost kullanımı sonrası göz içi basıncı

GİB düşme miktarları karşılaştırıldığında çalışma gruplarındaki GİB düşme miktarları azalmış olmakla birlikte, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=1.000$). Ancak, kontrol grubunda latanoprostun GİB düşürme etkisi artmış olarak bulundu ($p=0.001$). Topikal NSAİ latanoprostun GİB düşürmesi üzerine olan etkisini ortalama 0.88 ± 0.5 mmHg, oral NSAİ ortalama 0.95 ± 0.4 mmHg azaltmış olup her iki grup arasında bu yönden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.920$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Bu çalışmada latanoprostun sağlıklı kişilerde GİB'da anlamlı bir düşme yaptığı, bu düşmenin topikal veya oral NSAİ kullanımı ile bir miktar azalmakla birlikte devam ettiği gösterilmiştir. Latanoprostun oküler hipotensif etkisi üzerinde topikal ve sistemik NSAİ'nin minimal azaltıcı etkisi olmuş ve bu etki her iki grupta da eşit çıkmıştır.

Sponsor çalışmasında oral indometazinin latanoprostun oküler hipotensif etkisinde değişiklik yapmadığı, ancak brimonidinin etkisinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (5). İndometazin'in epinefrin gibi adrenerjik

Tablo 1. Gruplardaki göz içi basıncı değişimi

Göz içi basıncı (mmHg)	Grup-1	Grup-2	Kontrol
Ortalama bazal	17.0 ± 2.8	16.2 ± 2.1	16.0 ± 1.8
1. hafta sonundaki ortalama GİB	13.5 ± 2.4	12.8 ± 2.8	12.6 ± 1.2
1. hafta sonundaki ortalama GİB düşme miktarı	3.5 ± 2.1	3.4 ± 1.9	3.3 ± 1.1
2. hafta sonunda ortalama GİB	14.4 ± 2.8	13.7 ± 2.7	10.5 ± 0.9
2. hafta sonunda ortalama GİB düşme miktarı	2.6 ± 1.8	2.4 ± 1.0	5.1 ± 1.3
2. hafta sonunda hipotensif etkideki azalma miktarı	0.88 ± 0.5	0.95 ± 0.4	

GİB, göz içi basıncı

agonistlerin de oküler hipotensif etkisini azalttığı bildirilmektedir (6).

Kashiwagi'nin yaptığı bir çalışmada ise, latanoprost ile NSAİ olarak topikal bromfenac sodyum kullanılmış ve latanoprostun oküler hipotensif etkisinde başlangıca göre ortalama 1.45 mmHg azalma olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada NSAİ'nin latanoprost etkisinde azalmaya neden olmakla birlikte, hala GİB'da istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğu belirtilmektedir (7). Bizim çalışmamızda da diclofenac sodyum damla latanoprostun etkisinde ortalama 0.88 mmHg azalma yaparken diclofenac sodyum tablet ortalama 0.95 mmHg azalma yapmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.920$). Yapılan bir çalışmada bromfenac sodyum damlasının göze daha iyi penetre olduğu ve PG sentezini indometazinden 3.8 kat, pranoprofenden 10.9 kat daha fazla bloke ettiği gösterilmiştir (8). Bu nedenlerden dolayı Kashiwagi'nin çalışmasında latanoprostun oküler hipotensif etkisinde daha fazla azalma olmuş olabilir.

Latanoprostun uveoskleral dışı akımı artırarak etkisini gösterdiği bilinmektedir. Bunu hangi mekanizmayla gerçekleştirdiği tam açıklık kazanmamakla birlikte, bu etkide silier kas bantlarında gevşeme ve veya silier kas ekstraselüler matriksinde yeniden yapılanmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Latanoprostun silier kasta, matriks metalloproteinaz aktivitesini artırdığı ve bunların da ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasında rol oynadığı gösterilmiştir (9).

Latanoprost gibi endojen PG'ler de, matriks metalloproteinaz aktivitesini artırmaktadır. Latanoprostun endojen PG sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. Endojen PG'ler araziidonik asit biyosentez döngüsünün ürünü olup, siklooksijenaz enzim inhibisyonu yapan NSAİ'lar bunların sentezini inhibe ederler (10).

Latanoprost ve NSAİ beraber kullanıldığı çalışmalarda, latanoprostun oküler hipotensif etkisinde bir mik-

tar azalma olması, latanoprostun indirekt etki ile de GİB'nı düşürebildiği hipotezini desteklemektedir. Ancak oküler hipotensif etkideki bu azalmanın düşük olması, latanoprostun GİB üzerine, PG sentezini uyararak oluşturduğu etkinin de az olduğunu düşündürmektedir. FP reseptörleri alınmış farelerde, latanoprostun GİB düşürmemesi esas etki mekanizmasının direkt FP reseptörleri yoluyla olduğunu göstermektedir (11).

Glokomlu olgular bu yaşlarda görülen çeşitli hastalıkları nedeniyle, özellikle oral NSAİ'ları yaygın olarak kullanmaktadırlar. Yine bu olgularda GİB'nı yükseltmemesi nedeni ile topikal steroid gerektiren durumlarda, topikal NSAİ'lar tercih edilmektedir. Hedef basıncı üst sınırdan seyreden ve latanoprost kullanan son dönem glokom olgularında oral veya topikal NSAİ'ların oluşturduğu inhibitör etki önemli olabilir. Bu nedenle bu olgular daha sık aralarla izlenmelidir.

Sonuç olarak bu çalışmada oral veya topikal NSAİ'lar, latanoprostun GİB düşürme etkisinde minimal azalmaya yol açmış fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Latanoprost bu ilaçlarla beraber kullanıldığında, GİB'nı istatistiksel olarak anlamlı düşürmeye devam etmiştir. Gelecekte yapılacak çalışmalar hangi tip NSAİ'nin latanoprostun oküler hipotensif etkisini en az değiştirdiğini bulmaya yönelik veya siklooksijenaz yolundan etkisini göstermeyen alternatif anti inflamatuvar ilaçlarla ilgili olmalıdır. Böyle bir çalışmanın glokomlu olgularda ve uzun süreli yapılması daha faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Camras CB, Alm A: Initial clinical studies with prostaglandins and their analogues. *Surv Ophthalmol* 1997; 41: 61-68.
2. Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, Azuma I, Araie M: A comparison of latanoprost and timolol in primary open

- angle glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1996;114:929-932.
3. Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F: Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol* 1997;41:53-59.
 4. Kashiwagi K, Kanai N, Tsuchida T: Comparison between isopropyl unoprostone and latanoprost by prostaglandin E2 induction, affinity to prostaglandin transporter, and intraocular metabolism *Exp Eye Res* 2002;74:41-49.
 5. Sponsel WE, Paris G, Trigo Y, Pena M, Weber A, Sanford K, McKinnon S: Latanoprost and brimonidine therapeutic and physiologic assesment before and after oral nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Ophthalmol* 2002;133:11-18.
 6. Camras CB, Feldman SG, Podos SM, Christensen RE, Gardner SK, Fazio DT: Inhibition of epinephrin induced reduction of intraocular pressure by systemic indomethacin in humans. *Am J Ophthalmol* 1985;100:169-175.
 7. Kashiwagi K, Tsukahara S: Effect of non-steroidal anti-inflammatory ophthalmic solution on intraocular pressure reduction by latanoprost. *Br J Ophthalmol* 2003;87:297-301.
 8. Hayasaka Y, Hayasaka S, Zhang XY, Nagaki Y: Effects of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin e2-induced aqueous flare elevation in pigmented rabbits. *Ophthalmic Res.* 2003; 35:341-344.
 9. Weinreb RN; Toris CB, Gabelt B, Lindsey JD, Kaufman PL: Effect of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):53-64.
 10. Yousufzai SY, Ye Z, Abdel Latif AA: Prostaglandin F2 alpha and its analogs induce release of endogenous prostaglandin in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. *Exp Eye Res* 1996;63:305-310
 11. Crowston JG, Lindsey JD, Aihara M, Weinreb RN: Effect of latanoprost on intraocular pressure in mice lacking the prostaglandin FP receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45:3555-3559.