

Primer Açık Açılı Glokomlu Hastalarda %0,005 Latanoprost /%0,5 Timolol Maleat ile %2 Dorzolamid/%0,5 Timolol Maleat Sabit Bileşimlerinin 24 Saatlik Göz İçi Basıncına Etkileri

Effects of Latanoprost 0.005%/Timolol Maleate 0.5% and Dorzolamide 2%/Timolol Maleate 0.5% Fixed Combinations on 24-hour Intraocular Pressure in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

Berna Yüce, Suzan Güven Yılmaz, Kutay Andaç, Halil Ateş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Primer Açık Açılı Glokom (PAAG) hastalarında Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimlerinin 24 saatlik göz içi basıncına olan etkilerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya PAAG tanılı 24 hastanın 48 gözü dahil edildi. On iki hastanın 24 gözüne Latanoprost/Timolol Maleat (Grup 1), 12 hastanın 24 gözüne ise Dorzolamid/Timolol Maleat (Grup 2) sabit bileşimi başlandı. Sabit bileşim ile tedavinin 3. haftasında ≤ 21 mmHg olarak belirlenen hedef göz içi basıncı (GİB) değerine ulaşan hastalar hastaneye yatırıldı ve 06:00, 10:00, 14:00, 18:00, 22:00 ve 02:00 saatlerinde olmak üzere 24 saatlik GİB değerleri ölçüldü. Gündüz 06:00 ile 18:00 saatleri arasında yapılan ölçümler ile diurnal, gece 22:00 ve 02:00 saatlerindeki ölçümler ile de nokturnal dalgalanmalar saptandı. Gruplar, ortalama GİB değerleri ve GİB dalgalanmaları açısından karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Gruplar yaş, cinsiyet, uzak görme keskinlikleri ve cup/disk (c/d) oranı açısından birbirine eşdeğer özellikte bulundu ($p>0,05$). Her iki grupta tüm hastalar 3. haftanın sonunda hedef GİB değerine ulaştılar. Yirmi dört saatlik ortalama GİB değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grup 1 ve Grup 2 için sırasıyla; $17,1 \pm 2,3$ mmHg ve $17,27 \pm 2,3$ mmHg; $p>0,05$). Diurnal dalgalanma Grup 1 için $3,6$ mmHg, Grup 2 için $4,7$ mmHg; nokturnal dalgalanma Grup 1 için $4,3$ mmHg, Grup 2 için ise $2,3$ mmHg olarak belirlendi. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada diurnal dalgalanma değerleri Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı derecede daha düşük saptanırken, nokturnal dalgalanma değerleri Grup 2'de, Grup 1'e göre anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,05$).

Tartışma: PAAG'da Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimleri GİB'i düşürmede ve 24 saatlik GİB kontrolünde etkili ajanlardır. Gündüz saatlerinde GİB stabilizasyonunda Latanoprost/Timolol Maleat sabit bileşimi daha etkin bulunurken, gece saatlerinde gelişen GİB dalgalanmalarını kontrol etmede Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşiminin daha üstün olduğu saptandı. (*Türk J Ophthalmol 2012; 42: 5-10*)

Anahtar Kelimeler: %0,005 Latanoprost/%0,5 Timolol Maleat, %2 Dorzolamid /%0,5 Timolol Maleat, göz içi basıncı

Summary

Purpose: To evaluate the effects of latanoprost/timolol maleate and dorzolamid/timolol maleate fixed combinations on-24 hours intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma.

Materials and Method: Forty-eight eyes of 24 patients with open-angle glaucoma were enrolled in the study. They were randomized to receive fixed combinations of either latanoprost/timolol maleate (Group 1 - 24 eyes of 12 patients) or dorzolamid/timolol maleate (Group 2 - 24 eyes of 12 patients). Patients who achieved intraocular pressure of ≤ 21 mmHg 3 weeks after combined therapy were hospitalized and intraocular pressure was monitored at hour 06:00, 10:00, 14:00, 18:00, 22:00 and 02:00 for 24 hours. Diurnal and nocturnal fluctuations were determined by measurements done between 06:00 and 18:00 hours and between 22:00 and 02:00, respectively. Mean intraocular pressure and fluctuations of intraocular pressure between the two groups were compared.

Results: There was no difference between the groups in terms of age, sex, visual acuity and cup/disc ratio ($p>0,05$). Three weeks after combined therapy, all patients achieved target intraocular pressure of ≤ 21 mmHg. There was no statistically significant difference between the two groups with regard to mean intraocular pressure over 24 hours ($17,1 \pm 2,3$ mmHg and $17,27 \pm 2,3$ mmHg for Group 1 and Group 2, respectively; $p>0,05$). Diurnal fluctuations were $3,6$ mmHg for Group 1 and $4,7$ mmHg for Group 2; nocturnal fluctuations were $4,3$ mmHg for Group 1 and $2,3$ mmHg for Group 2. Diurnal fluctuations in Group 1 were lower than in Group 2, while nocturnal fluctuations were lower in Group 2 than in Group 1 ($p<0,05$).

Discussion: Both latanoprost/timolol maleate and dorzolamid/timolol maleate fixed combinations are effective for 24-hour intraocular pressure control. Latanoprost/timolol maleate fixed combination is superior to dorzolamid/timolol maleate in controlling diurnal fluctuations, while dorzolamid/timolol maleate is better in controlling nocturnal fluctuations. (*Türk J Ophthalmol 2012; 42: 5-10*)

Key Words: Latanoprost 0.005%/Timolol Maleate 0.5%, Dorzolamid 2%/Timolol Maleate 0.5%, intraocular pressure

Giriş

Glokom, retina ganglion hücrelerinin hasarı sonucu gelişen ilerleyici bir optik sinir hastalığıdır. Glokom hastalarındaki optik sinir hasarından sorumlu tutulan başlıca risk faktörü göz içi basıncı (GİB)'dir.¹ GİB glokomun tedavisinde bugünkü imkanlarımız dahilinde müdahale edebildiğimiz tek parametredir. GİB'nin düşürülmesi ile görme alanı defektlerinin ilerlemesinin yavaşladığı, ve görsel fonksiyonun korunduğu saptanmıştır.²⁻⁴ Bunun yanında GİB'ndeki ani yükselme ve dalgalanmaların da görme alanı kaybıyla ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.⁵⁻⁷

Beta blokerler ve karbonik anhidraz inhibitörleri hüümör aköz yapımını azaltarak, prostaglandin analogları ise hüümör aköz dışı akımını arttırarak GİB'nda düşüş sağlamaktadırlar. Timolol Maleat; beta bloker, dorzolamid; karbonik anhidraz inhibitörü, latanoprost ise prostaglandin analogu olan antiglokomatöz ajanlardır. Bazı hastalarda tek bir ilaçla GİB hedeflenen değerlere düşürülemede ve ikinci hatta üçüncü bir ilacın tedaviye eklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Glokom hastalarının %40-70'inde iki yıldan uzun süreli monoterapinin ardından GİB'nda tatmin edici düşüş elde edilemeyip ek bir tedaviye ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir.⁸ Böyle hastalarda kullanım kolaylığı ve prezervanlara bağlı yan etkilerin azaltılması amaçlanarak iki ilacın tek bir şişede bulunduğu sabit bileşimler geliştirilmiştir. %0,005 Latanoprost/%0,5 Timolol Maleat ve %2 Dorzolamid/%0,5 Timolol Maleat iyi bilinen ve sıklıkla tercih edilen sabit bileşimlerdir. Yapılan çalışmalarda, monoterapiden geçişte her iki ajan ile tatminkar seviyelerde ilave GİB düşüşleri bildirilse de, bu iki sabit bileşimin 24 saatlik GİB kontrolünde etkileri ve birbirine üstünlükleri henüz tam açık değildir.⁹⁻¹²

Shin ve ark.¹³, Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimini karşılaştırdıkları geniş serili çalışmalarında, Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/Timolol Maleat göre diurnal GİB'nda 1 mmHg daha fazla düşüş elde ettiklerini ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (p=0,005). Buna karşın Konostas ve ark.ları¹⁴ yaptıkları benzer bir çalışmada her iki sabit bileşimin diurnal GİB eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Biz bu çalışma ile Primer Açık Açılı Glokom (PAAG) hastalarında %0.005 Latanoprost/%0,5 Timolol Maleat ile %2 Dorzolamid/%0,5 Timolol Maleat sabit bileşimlerinin 24 saatlik GİB'na ve GİB dalgalanmalarına etkilerini saptayarak her iki sabit bileşimi birbiriyle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimi'nde Mart 2008 ve Mayıs 2010 tarihleri arasında bilateral PAAG tanısı ile takip edilen 24 hastanın 48 gözü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, GİB'nin 21 mmHg veya üzerinde olması şartı arandı. İnflamatuvar göz hastalığı veya retina patolojisi, ileri evre glokomu (c/d \geq 0,8, görme alanında ileri derecede kayıp), geçirilmiş glokom cerrahisi veya

laser tedavisi, oküler travma öyküsü ya da sistemik hastalık (kalp-akciğer hastalığı, sistemik beta bloker kullanımı) öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Halen bir antiglokomatöz ilaç kullanmakta olan hastalarda, ilacın artık etkisinin temizlenmesi için 5-28 gün arasında değişen ve her ilacın kendine özgü olan yıkanma süresi için beklenildi. İlacın artık etkisinin temizlenmesi için beklenen süre boyunca hastalar haftalık kontrollere çağrıldı. Bu dönemde hiçbir hastanın GİB'nin 28 mmHg'nın üzerine yükselmediği görüldü. Hastalar uygulanacak tedavi hakkında bilgilendirildi ve her hastadan yazılı onam alındı.

Çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı öyküleri alındı ve Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri saptandı. Hastaların biyomikroskop ile ön segment ve 90 D lens ile arka segment muayeneleri yapılarak c/d oranları belirlendi. Ayrıca hastaların, Goldmann applanasyon tonometresi ile GİB'ları, ultrasonik pakimetre ile merkezi korneal kalınlıkları, Humphrey-SITA 30/2 protokolü ile görme alanı ölçümleri ve gonyolens ile açı muayeneleri yapıldı.

Rastgele iki gruba ayrılan 24 hastanın 12'sine Latanoprost/Timolol Maleat (Grup 1), 12'sine ise Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimi (Grup 2) başlandı. Latanoprost/Timolol Maleat sabit bileşimi akşam saat 09:00'da olmak üzere günde tek doz; Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimi ise sabah 08:00 ve akşam 08:00 saatlerinde olmak üzere günde iki doz şeklinde reçete edildi.

Sabit bileşim ile tedavinin 3. haftasında \leq 21 mmHg ve bazal GİB'nda %30 azalma olarak belirlenen hedef GİB değerine ulaşan hastalar hastaneye yatırıldı. Hasta, hastanede yattığı süre içinde damlalar servis hemşiresi tarafından damlatıldı. Yirmi dört saatlik ölçümler aynı araştırmacı tarafından aynı Goldmann applanasyon tonometresi ile yapıldı. Tüm hastaların saat 06:00, 10:00, 14:00, 18:00, 22:00 ve 02:00' de olmak üzere 24 saatlik GİB değerleri ölçüldü ve 24 saatlik GİB eğrileri saptandı. Saat 02:00 ve 06:00'da yapılan ölçümler hasta uyandırılarak yatağından kaldırılır kaldırılmaz hemen yapıldı. Her bir zaman noktası için GİB iki kez ölçüldü ve iki ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. İki ölçüm arasında 2 mmHg'nın üzerinde farkın saptandığı durumlarda bir kez daha ölçüm yapılarak, bu üç ölçümün ortalamaları alındı. Gündüz 06:00 ile 18:00 saatleri arasında yapılan ölçümler ile diurnal, gece 22:00 ve 02:00 saatlerindeki ölçümler ile de nokturnal dalgalanmalar belirlendi. Dalgalanma değerleri, en yüksek GİB ile en düşük GİB arasındaki fark alınarak hesaplandı (Dalgalanma Değeri = GİB_{en yüksek} - GİB_{en düşük}). Gruplar, 24 saatlik ortalama GİB, pik GİB ve GİB dalgalanma değerleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede ki-kare testi, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon işaretli sıra testi, eşleştirilmiş ve eşleştirilmemiş t testi/SPSS 11.0 paket programı kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışma Latanoprost/Timolol Maleat (Grup 1) sabit bileşimi ve Dorzolamid/Timolol Maleat (Grup 2) sabit bileşimini kullanan iki grup hasta arasında yapıldı. Grup 1 yaş ortalaması

61,4±8,6 (46-72) yıl olan 4 (%33,3)'ü kadın, 8 (%66,7)'i erkek; Grup 2 ise yaş ortalaması 65,7±6,3 (56-78) yıl olan 3 (%25)'ü kadın, 9 (%75)'ü erkek hastadan oluşmaktaydı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 48 gözde düzeltilmiş en iyi uzak görme keskinliği Grup 1'de 0,8±0,2; Grup 2'de 0,8±0,3 Snellen sırası olarak ölçüldü. Grup 1'de c/d oranı 0,5±0,2; Grup 2'de 0,5±0,1 olarak ölçüldü. Grup 1 ve 2'deki gözler arasında en iyi düzeltilmiş uzak görme keskinlikleri ve c/d oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Her iki gruptaki tüm hastalarda 3. haftanın sonunda bazal GİB'nda %30 azalma olarak belirlenen hedef GİB değerlerine ulaşıldı. Tedavi sonunda gruplar için ortalama GİB değerleri Grup 1 için 16,4±3,2 mmHg, Grup 2 için ise 16,9±3,0 mmHg olarak saptandı. İki grup arasında 3. haftanın sonunda ulaşılan ortalama GİB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yapılan 24 saatlik ölçümler sonucunda ortalama GİB, Grup 1'de 17,1±2,3 mmHg; Grup 2'de ise 17,27±2,3 mmHg

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve göz bulguları			
	Grup 1	Grup 2	p değeri
Yaş	61,4±8,6 (46-72)	65,7±6,3 (56-78)	0,542 *
Cinsiyet (K/E)	4/8 (%33/67)	3/9 (%25/75)	1,000 **
Uzak GK (Snellen)	0,8±0,2	0,8±0,3	0,532*
c/d	0,5±0,2	0,5±0,1	0,782*

* Mann-Whitney U testi **Ki-kare, K: Kadın, E: Erkek, GK: Görme Keskinliği
c/d: Cup/disk

Tablo 2. Grupların ortalama GİB değerleri			
Ortalama GİB (mmHg)	Grup 1 Latanoprost/ Timolol	Grup 2 Dorzolamid/ Timolol	p değeri
24 saat	17,1±2,3	17,3±2,3	0,618 ***
Gündüz	16,6±3,0	17,2±3,2	0,473 ***
Gece	18,0±3,1	17,5±3,7	0,584 ***

*** t testi, GİB: Göz içi basıncı

Tablo 3. Grupların en yüksek ve en düşük ortalama GİB değerleri			
Ortalama GİB (mmHg)	Grup 1 Latanoprost/ Timolol	Grup 2 Dorzolamid/ Timolol	p değeri
En yüksek Saat:02:00	19,7±3,8	18,0±4,3	0,161***
En düşük Saat:14:00	15,6±3,6	16,0±3,5	0,686***

*** t testi, GİB: Göz içi basıncı

olarak hesaplandı, iki gruba ait GİB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,01$). Gündüz (06:00 ile 18:00 saatleri arasında) ortalama GİB değerleri Grup 1'de 16,6±3,0 mmHg, Grup 2'de 17,2±3,2 mmHg; gece (saat 22:00 ve 02:00'de) ortalama GİB değerleri Grup 1'de 18,0±3,1 mmHg; Grup 2'de 17,5±3,7 mmHg olarak hesaplandı. Gruplar arasında hem 24 saatlik, hem de gündüz ve gece için ayrı hesaplanan ortalama GİB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Yirmi dört saatlik GİB eğrileri incelendiğinde, her iki grupta da GİB'nın saat 02:00'de en yüksek değerine ulaştıktan sonra saat 06:00'dan itibaren düşme eğilimi gösterdiği ve saat 14:00'te en düşük değerine ulaştıktan sonra tekrar yükselişe geçtiği görüldü (Grafik 1). En yüksek GİB değerinin ölçüldüğü saat 02:00'deki ortalama GİB Grup 1 için 19,7±3,8 mmHg, Grup 2 için 18,0±4,3 mmHg olarak hesaplandı. En düşük GİB değerinin ölçüldüğü saat 14:00'te ise ortalama GİB Grup 1'de 15,6±3,6 mmHg, Grup 2'de 16,0±3,5 mmHg olarak belirlendi. İki grup arasında en yüksek ve en düşük ortalama GİB değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3). Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında saat 02:00'de en yüksek değerine ulaşan ortalama GİB değeri; Grup 1'de tüm saatlerin ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken Grup 2'de sadece saat 14:00' teki ortalama değerden anlamlı düzeyde yüksekti (Wilcoxon işaretli sıra testi $p<0,05$) (Grafik 2).

GİB dalgalanmalarına bakıldığında Grup 1 ve Grup 2 arasında 24 saatlik ortalama GİB dalgalanmaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Yirmi dört saatte ortalama GİB dalgalanması Grup 1'de 5,5±2,4 mmHg, Grup 2'de 5,8±2,5 mmHg olarak hesaplandı. Ancak dalgalanmalar gündüz ve gece olarak değerlendirildiğinde, gündüz GİB dalgalanmalarının Grup 1'de; gece GİB dalgalanmalarının ise Grup 2'de anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4). Gündüz GİB dalgalanmaları Grup 1'de 3,6±1,7 mmHg; Grup 2'de 4,7±2,3 mmHg, gece GİB dalgalanmaları Grup 1'de 4,3±2,5 mmHg; Grup 2'de 2,3±2,0 mmHg olarak hesaplandı.

Tartışma

Tek ilaçla hedef GİB'na ulaşamayan ve birden çok antiglokomatöz ilaç kullanması gereken yaşlı hastaların başka kronik hastalıklar için de tedavi gördüğü dikkate alındığında,

Tablo 4. Grupların ortalama GİB dalgalanmaları			
Ortalama GİB (mmHg)	Grup 1 Latanoprost/ Timolol	Grup 2 Dorzolamid/ Timolol	p değeri
24 saat	5,5±2,4	5,8±2,5	0,598***
Gündüz	3,6±1,7	4,7±2,3	0,041***
Gece	4,3±2,5	2,3±2,0	0,005***

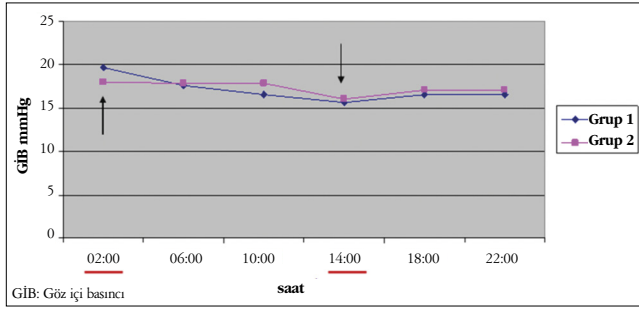
*** t testi, GİB: Göz içi basıncı

artan şişe sayısı hastanın tedaviye uyumunu azaltan önemli bir etken olmaktadır.^{15,16} Robin ve ark.¹⁷ latanoprost kullanmakta iken tedaviye ikinci bir antiglokomatöz damla eklenen hastalarda yeniden latanoprost reçete ettirme sürelerinin ortalama 6,7 gün uzadığını göstermişler ve eklenen ikinci ilacın hastanın ilk ilaca uyumunu azalttığını ileri sürmüşlerdir. Sabit bileşimlerin kullanıma girmesiyle birlikte şişe sayısı azaldığı için doz atlanması ihtimali azalmış ve damlalar arasında bir süre bekleme gereksinimi ortadan kalktığı için hasta uyumu ve yaşam kalitesi artmıştır. Ayrıca damlaların birbirinin etkisini yıkaması ve prezervanlara bağlı yan etkiler de önlenmiş olmaktadır.

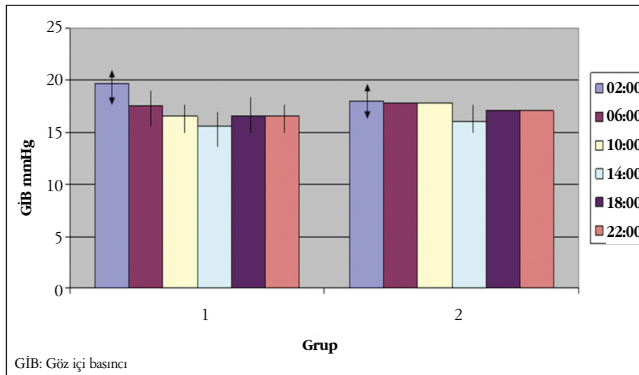
İçerdiği topikal karbonik anhidraz inhibitörü ve beta bloker ile hüümör aköz sekresyonunu azaltarak etki gösteren %2 Dorzolamid/%0,5 Timolol Maleat sabit bileşimi günde iki kez kullanıldığında, 24 saatlik GİB kontrolünde başarılı olduğu bildirilmiştir.¹⁸

%0,005 Latanoprost/%0,5 Timolol Maleat sabit bileşimi ise, içeriğinde yer alan Timolol Maleat ile hem hüümör aközün yapısını azaltarak, hem de içerdiği latanoprost ile uveoskleral dışa akımı artırarak GİB'ni düşürmekte ve diurnal GİB'nde etkin bir kontrol sağlamaktadır.¹³ Bu sabit bileşim günde bir kez uygulanma avantajına sahiptir.

Tedavi ile hedef GİB'na ulaşıldığı halde görme alanı kaybının devam ettiği olguların olması, 24 saatlik GİB'nin özellikleri ve bu özelliklerin gösterdiği değişiklikler üzerine odaklanmamıza sebep olmuştur. Günde bir kez yapılan GİB ölçümü, 24 saatlik sürenin tamamındaki GİB kontrolünü yansıtmakta yetersiz kalmaktadır. Çeşitli çalışmalarda tek bir GİB ölçümüyle GİB değerleri kontrol altındaymış gibi takip



Grafik 1. Grupların zaman dilimine göre ortalama GİB eğrileri



Grafik 2. Zaman dilimlerine göre grupların ortalama GİB değerleri

edilen hastaların, muayeneye geldikleri saatler dışında GİB pikleri yaşadıkları ve bu GİB dalgalanmalarının glokom progresyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{6,7} Bu durumda glokom tedavisinde amaç hem iyi bir ortalama GİB değerine ulaşmak hem de GİB dalgalanmalarını kontrol altına almak olmalıdır. Bu nedenle glokom hastalarında 24 saatlik GİB profilini çıkarmak ve buna göre GİB dalgalanmalarını saptamak tedavinin etkinliğini değerlendirme açısından değerli bir yaklaşım olacaktır. Buna göre en iyi tedavi, 24 saatlik ortalama GİB'nde tatminkar düşüş sağlayan, gece ve gündüz GİB dalgalanmalarını kontrol edebilen ve genellikle sabaha karşı olan ani GİB yüksekliklerini önleyen tedavi olmalıdır.

Biz bu çalışmayla, PAAG hastalarında Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimlerinin 24 saatlik GİB'na olan etkilerini belirleyerek, iki sabit kombinasyonu birbiriyle etkinlik açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Her iki grupta yer alan hastalarımız yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler ve görme keskinliği, c/d gibi glokomun şiddetini belirleyen muayene bulguları açısından benzer özellikteydi. Başlanan sabit bileşim ile tedavinin 3. haftasında her iki gruptaki hastalarımızın tümü hedef basınca ulaşarak çalışmayı tamamladılar. Her iki sabit bileşim tedavi sonunda GİB'ni hedeflenen değerlere düşürmede eşit etkinlikte bulundu (Grup 1 için $16,4 \pm 3,2$ mmHg, Grup 2 için $16,9 \pm 3,0$ mmHg; $p > 0,05$).

Latanoprost/Timolol Maleat ve Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimini kullanan iki hasta grubunun 24 saatlik GİB takiplerinde; her iki bileşimin de 24 saatlik GİB kontrolünde etkili olduğu görüldü. Ortalama GİB açısından gruplar birbiriyle kıyaslandığında iki grup arasında 24 saatlik, gündüz ve gece ortalama GİB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Shin ve ark.¹³, 253 gözde Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/ Timolol Maleat sabit bileşimini karşılaştırdıkları çalışmalarında, Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/ Timolol Maleata göre diurnal GİB'te 1 mmHg daha fazla düşüş elde ettiklerini ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir ($p = 0,005$). Buna karşın Konsta ve ark.¹⁴ 33 gözde gündüz 06:00-14:00 saatleri arasında 2 saat arayla yaptıkları ölçümlerle Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimlerinin diurnal GİB'na etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, bizim çalışmamızla benzer şekilde her iki sabit bileşimin de eşit etkinlikte olduğunu saptamışlardır ($p = 0,36$). Aynı şekilde Cvenkel ve ark.¹⁹ çalışmasında PAAG veya oküler hipertansiyonu olan 32 hasta Latanoprost/Timolol Maleat sabit bileşimi veya Latanoprost/Timolol Maleat sabit bileşimi kullananlar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve her iki bileşim ile benzer diurnal GİB değerleri elde edilmiştir.

Sağlıklı kişilerde hüümör aköz yapımının gece uykuda azalmasına bağlı olarak genellikle GİB azalma ve sabah pik yapma eğilimindedir. Yirmi dört saat içinde ölçülen GİB değerleri arasında 4-6 mmHg farkın gözlenmesi normaldir. Ancak glokom hastalarında GİB'nin sirkadien ritmi bozulmuştur. Bu hastalarda 6-11 mmHg'ya kadar ulaşan GİB dalgalanmalarının gözlemlendiği bildirilmiştir.²⁰

Çalışmamızda 24 saat boyunca 4 saat aralya yapılan ölçümler ile her hastanın GİB eğrisi belirlendi. Yirmi dört saatlik GİB eğrileri incelendiğinde, hastaların her iki sabit bileşim ile benzer özellikte eğri çizdikleri saptandı. Her iki grupta da GİB'nin saat 02:00' de en yüksek değerine ulaştıktan sonra saat 06:00'dan itibaren düşme eğilimi gösterdiği ve saat 14:00'te en düşük değerine ulaştıktan sonra tekrar yükselişe geçtiği gözlemlendi. Her iki grup arasında en yüksek ve en düşük ortalama GİB değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Latanoprost/Timolol Maleat grubunda saat 02:00'de GİB'deki pik daha belirgin olsa da, Dorzolamid/Timolol Maleat grubuyla (sırasıyla $19,7\pm 3,8$ mmHg, $18,0\pm 4,3$ mmHg) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Sussana ve ark.²¹ çalışmalarında 08.30-17.00 saatleri arasında yaptıkları diurnal ölçümler ile Dorzolamid/Timolol Maleat ile GİB'nin 16,7 mmHg ile en düşük değerine saat 14:00'te ulaştığını bildirmişlerdir. Sonuçlar bizim çalışmamızla uyumlu olsa da ölçümlerin sadece gündüz saatleri ile sınırlı kalmış olması, karşılaştırmanın tam olarak sağlıklı yapılmasını engellemektedir. Konstas ve ark.¹⁸ 24 saatlik sirkadien eğriyi belirlemek üzere bizimle aynı saatlerde ölçüm yaptıkları ve aynı saatlerde ilacı uyguladıkları çalışmalarında, Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimi ile GİB'nin en yüksek değerini saat 10:00'da, en düşük değerini ise saat 22:00' de ölçmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise Konstas ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak her iki sabit bileşimle en yüksek GİB gece saat 02:00'de saptandı. Böylece 24 saatlik GİB'nin özellikleri düşünüldüğünde, insanların çoğunda sabah saat 06:00'da yükselme eğiliminde olan GİB'nin pik yapmasını önlemede her iki sabit bileşimin de etkili olduğu saptandı (saat 06:00'daki GİB; Grup 1 için $17,9\pm 3,9$ mmHg, Grup 2 için $17,6\pm 2,1$ mmHg). Her iki sabit bileşimin sirkadien eğrisi incelendiğinde saat 06:00'dan itibaren azalan ve saat 14:00'te en düşük değerine ulaşan GİB'nin yükselme eğiliminde olduğu sabah saatlerinde düşük seviyelerde tutulması her iki ilacın 24 saatlik GİB üzerindeki olumlu etkilerinin işaretidir.

Yine Konstas ve ark.¹⁴ Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşiminin diurnal GİB eğrilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, bizim çalışmamız ile benzer şekilde GİB'nin gündüz saatlerinde ölçüldüğü hiçbir zaman noktasında iki ilaç arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır ($p>0,05$). Her iki sabit bileşim ile en düşük GİB saat 14:00' te saptanmıştır. Ancak bu çalışmada Latanoprost/Timolol Maleat sabit bileşimi bizim çalışmamızdan farklı olarak sabah uygulanmış ve GİB ölçümleri diurnal eğriyi saptamak üzere gündüz saatleri ile sınırlı kalmıştır.

Gruplar kendi içinde karşılaştırıldıklarında, saat 02:00'de en yüksek değerine ulaşan GİB; Grup 1'de diğer tüm saatlerde ölçülen GİB'nden anlamlı yüksek saptanırken, Grup 2'de sadece gün içi en düşük değerine ulaştığı saat 14:00'e göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu durum Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimi ile gece GİB' nda daha ılımlı yükselişe ve daha stabil nokturnal eğriye işaret etmektedir.

Çalışmamızda her iki gruptaki hastalarda gece ve gündüz saatlerindeki GİB dalgalanmaları 4-6 mmHg sınırları içinde kaldı ve iki sabit bileşimin de GİB dalgalanmalarını kontrol etmede

başarılı olduğu görüldü (Grup 1 = 5,5mmHg; Grup 2 = 5,3 mmHg $p>0,05$). Konstas¹⁸, Latanoprost ve Dorzolamid/Timolol Maleat'ın 24 saatlik GİB eğrisine etkisini değerlendirdiği çalışmasında Dorzolamid/Timolol Maleat'ın dalgalanma değerini 4,6 mmHg olarak bildirmiştir. Sevim ve ark.²² iki grup hastada Latanoprost/Timolol Maleat ve Dorzolamid/Timolol Maleat ile diurnal GİB değerlerini inceledikleri bir çalışmada, GİB'nin gün içindeki dalgalanmaları açısından iki ilaç grubu arasında anlamlı bir farklılık saptamadıklarını ancak gün içindeki GİB yüzde değişimi karşılaştırıldığında Latanoprost/Timolol Maleat grubunda anlamlı olarak daha yüksek bir yüzde değişim elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 24 saatlik GİB dalgalanmaları açısından iki sabit bileşim arasında fark görülmezken; gündüz GİB dalgalanmalarının kontrolünde Latanoprost/Timolol Maleat; gece GİB dalgalanmalarının kontrolünde ise Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimi anlamlı derecede daha üstün olarak saptandı. Konstas ve ark.²³ Latanoprost/Timolol Maleat sabit bileşimi gece kullanıldığında 24 saatteki GİB değişikliklerini daha fazla azalttığı ve 3,6 mmHg ile oldukça dar bir GİB dalgalanma aralığı sağlandığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacı bir başka çalışmada latanoprostun hipotansif etkisinin en belirgin olarak uygulama sonrası 12-24 saatte görüldüğünü saptamıştır.²⁴ Biz de çalışmamızda buna benzer şekilde gece tek doz olarak uyguladığımız Latanoprost/Timolol Maleat sabit bileşiminin hipotansif etkisini gündüz saatlerinde daha belirgin olarak gözlemledik.

Literatürdeki benzer çalışmalara bakıldığında tek gözün incelendiği çalışmalar kadar her iki gözün de değerlendirmeye alındığı çalışmalar olduğu dikkati çekmektedir.^{22,25,26} Biz de bu çalışmamıza her iki gözü dahil ettik. İki gözün kullanılması böyle bir çalışma için kısıtlılık olarak düşünülebilir ancak anti-glokomatöz ilaçların hipotansif etkisinin incelendiği çalışmalarda her iki göze de aynı medikal tedavinin uygulandığı durumlarda tek gözün mü yoksa her iki gözün mü incelemeye alınacağı konusunda hala bir fikir birliği yoktur.²⁷ Dinn²⁸ ve Bhorade²⁹ gibi tek gözde yapılan ölçümlerin diğer gözün ilaca yanıtını değerlendirmede uygun bir yöntem olduğunu gösteren araştırmacılar olduğu kadar Realini³⁰ gibi tıbbi tedaviyle tek gözde elde edilen GİB düşüşü yanıtının diğer gözdeki GİB yanıtıyla uyumlu olmadığını, her iki gözün ayrı ayrı incelenmesi gerektiğini bildiren araştırmacılar da vardır.

Sonuç olarak, PAAG'da Latanoprost/Timolol Maleat ile Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimlerinin her ikisi de GİB'ni düşürmede ve 24 saatlik GİB kontrolünde etkili ajanlardır. Glokomda GİB ile ilgili risk faktörleri göz önüne alınarak yapılan kıyaslamada en yüksek ve ortalama GİB değeri açısından iki ilaç arasında fark saptanmazken, Latanoprost/Timolol Maleat sabit bileşimi gündüz, Dorzolamid/Timolol Maleat sabit bileşimi ise gece saatlerinde gelişen GİB dalgalanmalarını kontrol etmede daha üstün bulunmuştur.

PAAG'da 24 saatlik GİB üzerinde olumlu etkileri açık olan bu iki sabit bileşimin birbirine olan üstünlüklerinin ve sirkadien eğri üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında kapsamlı, randomize çalışmalara gerek vardır.

Kaynaklar

1. Rosenberg LF, Krupin T. Primary Open Angle Glaucoma. In: Yanoff M, Duker SJ, eds. *Ophthalmology* (1st ed.). St. Louis: Mosby; 1999.
2. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:429-40.
3. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1268-79.
4. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:102-6.
5. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology*. 2004;111:1627-35.
6. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9:134-42.
7. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology*. 2008;115:1123-9.
8. Vorwerk C, Thelen U, Buchholz P, Kimmich F. Treatment of glaucoma patients with insufficient intraocular pressure control: a survey of German ophthalmologists in private practice. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1295-301.
9. Olander K, Zimmerman TJ, Downes N, Schoenfelder J; Xalacom/Latanoprost Study Group. Switching from latanoprost to fixed-combination latanoprost-timolol: a 21-day, randomized, double-masked, active-control study in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ther*. 2004;26:1619-29.
10. Konstas AG, Bányai L, Blask KD, et al. Intraocular pressure and safety in glaucoma patients switching to latanoprost/timolol maleate fixed combination from mono- and adjunctive therapies. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20:375-82.
11. Sonty S, Henry JC, Sharpe ED, et al. Success rates for switching to dorzolamide/timolol fixed combination in timolol responders who are insufficiently controlled by latanoprost monotherapy. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:419-23.
12. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons IA. A randomized trial in patients inadequately controlled on timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology*. 1999;106(Suppl 12):17-24.
13. 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.
14. 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.
15. Tsai JC. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. *Ophthalmology*. 2009;116(Suppl 11):30-6.
16. Gray TA, Orton LC, Henson D, Harper R, Waterman H. Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;15:CD006132.
17. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology*. 2005;112:863-8.
18. Konstas AG, Papapanos P, Tersis I, Houliara D, Stewart WC. Twenty-four-hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005% versus the timolol and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology*. 2003;110:1357-60.
19. Cvenkel B, Stewart JA, Nelson LA, Stewart WC. 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.
20. Konstas AG, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:182-5.
21. Susanna RJr, Sheu WP; Latin American Glaucoma Society. Comparison of latanoprost with fixed-combination dorzolamide and timolol in adult patients with elevated intraocular pressure: an eight-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter study in Latin America. *Clin Ther*. 2004;26:755-68.
22. Sevim MŞ, Eren D, Acar BT, Buttunrı Bİ, Acar S. Primer açık açılı glokomlu hastalarda latanoprost/timolol maleat ve dorzolamid/timolol maleat sabit kombinasyonlarının göz içi basıncı ve gün içi dalgalanmaları üzerine etkilerinin karşılaştırılması. *Türk J Ophthalmol*. 2010;40:76-9.
23. Konstas AG, Boboridis K, Tzetzis D, Kallinderis K, Jenkins JN, Stewart WC. Twenty-four-hour control with latanoprost-timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:898-902.
24. Konstas AG, Maltezos AC, Gandi S, Hudgins AC, Stewart WC. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:15-20.
25. Nakakura S, Nomura Y, Ataka S, Shiraki K. Relation between office intraocular pressure and 24-hour intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma treated with a combination of topical antiglaucoma eye drops. *J Glaucoma*. 2007;16:201-4.
26. Simmons ST, Bernstein P, Hollander DA. A comparison of long-term intraocular pressure fluctuation in patients treated with bimatoprost or latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:473-7.
27. Bhorade AM. The monocular trial controversy: a critical review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20:104-9.
28. Dinn RB, Zimmerman MB, Shuba LM, et al. Concordance of diurnal intraocular pressure between fellow eyes in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2007;114:915-20.
29. Bhorade AM, Wilson BS, Gordon MO, et al. The utility of the monocular trial: data from the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2010;117:2047-54.
30. Realini T, Fechtner RD, Atreides SP, Gollance S. The unocular drug trial and second-eye response to glaucoma medications. *Ophthalmology*. 2004;111:421-6.