



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**UZUN SÜRE TEK ETKEN MADDELİ FARKLI PREZERVAN
MADDE İÇEREN ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇ KULLANIMININ
KORNEA BİYOMEKANİĞİNE ETKİSİ**

Dr. Güzde Aksoy Aydemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

UZUN SÜRE TEK ETKEN MADDELİ FARKLI PREZERVAN
MADDE İÇEREN ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇ KULLANIMININ
KORNEA BİYOMEKANİĞİNE ETKİSİ

Dr. Gözde AKSOY AYDEMİR

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gülizar Demirok
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, önce insan, sonra hekim olma erdemini öğrendiğim, engin deneyimlerini ve bilgi birikimini bizimle her zaman paylaşan, eğitimim için her türlü imkânı sağlayan, yalnız bir eğitici olmaktan ziyade bizlere anne şefkati gösteren çok değerli hocam, Klinik İdari ve Eğitim Sorumlumuz Sayın Op. Dr. Firdevs Örnek'e,

Eğitimimde büyük katkısı olduğuna inandığım, duruşuyla, etik ve meslekî yönden örnek aldığım, tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Gülizar Demirok'a

Yakın ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim ve her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Deniz Somer, Prof. Dr. Ayşe Burcu, Prof. Dr. Mehmet Akif Acar ve Doç. Dr. Nurten Ünlü' ye,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yetişmemde çok önemli katkıları olduğuna inandığım kliniğimizin tüm değerli uzmanlarına ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birçok anıyı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, bütün ihtisas sürem boyunca bana verdikleri desteklerden dolayı servis ve ameliyathane hemşire ve personelimize,

Benim bugüne gelmemde şüphesiz ki en fazla emeği olan, bana daima yüreğten inanan, benim başarılı ve iyi bir hekim olmam için benden maddi, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme, babama, kardeşime

Bu zorlu süreçte beni hep anlayışla karşılayan, iyi ve kötü günümde hep yanımda olan, sevgisi, hoşgörüsü ve merhameti ile kalbimi ısıtan, hayatımı aydınlatan sevgili eşim Emre'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

GÖZDE AKSOY AYDEMİR

KISALTMALAR

<i>GAT</i>	: <i>Goldmann Aplanasyon Tonometresi</i>
<i>GİB</i>	: <i>Göz İçi Basıncı</i>
<i>GİBg</i>	: <i>Goldmann ile Korele Göz İçi Basıncı</i>
<i>GİBkk</i>	: <i>Kornea Kompanzasyonlu Göz İçi Basıncı</i>
<i>KH</i>	: <i>Kornea Histerezisi</i>
<i>KRF</i>	: <i>Kornea Rezistans Faktörü</i>
<i>Mm</i>	: <i>Milimetre</i>
<i>mmHg</i>	: <i>Milimetre Civa</i>
<i>PG</i>	: <i>Prostaglandin</i>
<i>OCA</i>	: <i>Oküler Cevap Analizörü</i>
<i>PQ</i>	: <i>Poliquad</i>
<i>BAK</i>	: <i>Benzalkolyum klorid</i>

TABLÖLAR

Tablo 1.	Antiglokomatöz ajanların BAK konsantrasyonları	11
Tablo 2.	Hastaların çalışmaya dâhil edilen göz lateralite durumu	18
Tablo 3.	Hastaların OCA güvenilirlik indeksi.....	18
Tablo 4.	Hasta gruplarının ilaç kullanım süresi ve yaş ortalaması.....	19
Tablo 5.	En az 1 yıldır tek etken maddeli farklı prezervan kullanımı olan hasta grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	19
Tablo 6.	‘Latanoprost + BAK’ ve ‘Travoprost + PQ’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 7.	‘Latanoprost + BAK’ ve ‘Bimatoprost + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 8.	‘Travoprost+PQ’ ve ‘Bimatoprost + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 9.	‘Brimonidin + Purite’ ve ‘Brimonidin + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 10.	‘Brimonidin + BAK’ ve ‘Bimatoprost + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 11.	İlaç kullanım süresi ile KH ve KRF ilişkisi	22

ŞEKİLLER

Şekil 1: Prostaglandin analoglarının kimyasal yapısı	7
Şekil 2. OCA çalışma prensibi	14
Şekil 3. OCA cihazı ile ölçümün grafiksel görüntüsü.....	14
Şekil 4. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun KH ve KRF grafiği	20



ÖZET

UZUN SÜRE TEK ETKEN MADDELİ FARKLI PREZERVAN MADDE İÇEREN ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇ KULLANIMININ KORNEA BİYOMEKANİĞİNE ETKİSİ

AMAÇ: Uzun dönem tek etken maddeli farklı prezervan madde içeren antiglokomatöz damla kullanımının kornea biyomekaniğine olan etkisini Oküler Cevap Analizörü (OCA) ile incelemek.

GEREÇ ve YÖNTEM: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göz Hastalıkları Kliniği'nde glokom bölümünde takipli olan Ocak 2017 – Aralık 2017 arasında kontrol muayeneleri için glokom polikliniğine başvuran en az 1 yıldır tek etken maddeli farklı prezervan madde içeren antiglokomatöz ilaç kullanan hastalar retrospektif olarak incelendi ve çalışmaya dâhil edildi. Üveit, keratokonus, geçirilmiş ön segment cerrahisi ve otorefraktif ölçüm sonucu ile sferik ekivalan (SE) değeri -3.00 dioptri ve üzeri olan hastalarla birlikte kornea biyomekaniğini etkileyebilecek diabetes, kontrolsüz hipertansiyon gibi sistemik hastalıkları olan hastalar da çalışmaya dâhil edilmedi. İleri derece kuru gözü olan, herhangi bir sebeple koruyucu madde içeren göz damlası kullanımı olanlar da çalışma dışı bırakıldı. Hastalar kullandıkları antiglokomatöz ajanın etken ve prezervan içeriğine göre 5 gruba ayrıldı. Çalışmaya dâhil edilen preparatların etken maddesi ve içeriği; Latanoprost + Benzalkonyumklorid (BAK), Travoprost + Polyquad (PQ), Bimatoprost + BAK, Brimonidin+ Purite, Brimonidin + BAK olarak belirlendi ve OCA ile ölçümleri alındı. Benzer demografik özelliklere sahip kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı ve $P<0.05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR: Latanoprost + BAK kullanan 33 hastanın 33 gözü, Travoprost + PQ kullanan 17 hastanın 17 gözü, Bimatoprost + BAK kullanan 7 hastanın 7 gözü, Brimonidin+ Purite kullanan 18 hastanın 18 gözü, Brimonidin+ BAK kullanan 8 hastanın 8 gözü ve kontrol grubu 23 hastanın 23 gözü çalışmaya dâhil edildi.

Hasta grubunda bulunan 83 hastanın 50'sinin (%60,2) sağ gözü, 33'ünün (%39,8) sol gözü çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubunun ise 23 hastanın 12'si (%52,2) sağ göz, 11'i (%47,8) sol göz olmak üzere çalışmaya alındı. 'Bimatoprost + BAK' ve 'Brimonidin + BAK' kullanımı olan hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında korneal histerezis (KH) ve korneal rezistans faktör (KRF) hasta grubunda anlamlı düşük bulundu. Diğer ilaç kullanımı olan hasta grupları ile kontrol grubu kıyaslandığında hem KH hem KRF de anlamlı farklılık bulunmadı. 'Latanoprost + BAK' ve 'Bimatoprost + BAK' kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılmasında 'Bimatoprost + BAK' kullanan grupta KH ve KRF de anlamlı düşüklük saptandı ($p<0,01$). Spearman's rho analizine göre sadece 'Travoprost+PQ' kullanımı ile ilaç kullanım süresi arasında KRF değeri için anlamlı p değeri saptandı.

TARTIŞMA: Son dönemlerde KH'in glokom hastalarında santral kornea kalınlığından daha önemli prognostik belirteç olduğu belirtilmektedir. Düşük KH'e sahip olan gözlerde yüksek KH'e sahip olan gözlerle göre görme alanı kaybı daha hızlı ilerlemektedir. 'Bimatoprost + BAK' grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında KH ve KRF'nin hasta grubunda düşük olmasına rağmen, 'Latanoprost + BAK' grubunun kontrol grubundan farklı olmaması 'Bimatoprost + BAK' grubunda yüksek Bimatoprost konsantrasyonuna bağlı olabilir. Üretici firmanın sonradan çıkardığı yeni jenerasyon ilaç da bimatoprost dozu üçte biri kadar azaltılmıştır. Fakat yine de 'Brimonidin + BAK' grubunun kontrol grubundan daha düşük KH ve KRF değerlerinin olması BAK molekülünün kornea biyomekaniğini etkilediğini düşündürmektedir. Buna ilaveten 'Brimonidin + BAK' grubuyla 'Brimonidin + Purite' grubu karşılaştırıldığında BAK içeren grubun istatistiksel anlamlı olmayan düşük KH değeri bu savı desteklemektedir. Tek etken madde kullanan ve ek oküler hastalığı bulunmayan, seçici hasta grupları tercih edilmesi sebebiyle oluşan sayı azlığı çalışmanın ve sonuçların kısıtlayıcı yanındır.

ABSTRACT

THE EFFECT OF LONG TERM USAGE OF SINGLE AGENT ANTI-GLAUCOMATOUS DROPS WITH DIFFERENT PRESERVATIVES ON CORNEA BIOMECHANICS

PURPOSE: To examine the effect of anti-glaucomatous drops containing single agent and different preservative substances on corneal biomechanics by using Ocular Response Analyzer (ORA).

MATERIAL and METHODS: Between January 2017 and December 2017, the patients using anti-glaucomatous medical treatment -containing single agent and different preservative substances for at least 1 year- were consulting for control examinations Glaucoma Unit of our institution and was included in our study. The exclusion criteria were the presence of any corneal disease, a history of an ocular surgery, ocular inflammation, uveitis, spherical equivalent higher than 3 diopter and systemic diseases such as diabetes mellitus, uncontrolled hypertension, which may affect the corneal biomechanics. People with severe dry eyes and eye drops containing preservative for any reason were also excluded from the study. The patients were divided into 5 groups according to the anti-glaucomatous agent and preservative substances. Drugs included in the study; Latanoprost + Benzalkoniumchloride (BAC), Travoprost + Polyquad (PQ), Bimatoprost + BAC, Brimonidine + Purite, Brimonidine + BAC. Measurements were taken with ORA. Compared with control group with similar demographic characteristics. Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 20.0 program and was accepted as a significance level of $P < 0.05$.

RESULTS: Thirty three eyes of 33 patients treatment with Latanoprost + BAC, 17 eyes of 17 patients treatment with Travoprost + PQ, 7 eyes of 7 patients treatment with Bimatoprost + BAC, 18 eyes of 18 patients treatment with Brimonidine + Purite, 8 eyes of 8 patients treatment with Brimonidine + BAC and 23 eyes of 23 healthy patients were included. Fifty (60.2%) patients were included in the right eye and 33 (39.8%) patients were included left eye in the study. 12 of the 23

patients (52.2%) were in the right eye and 11 (47.8%) were in the left eye in the control group. The patient group usage of 'Bimatoprost + BAC' and 'Brimonidine + BAC' was a significant decrease corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) compared with the control group. There was no significant change in both CH and CRF when comparing the control groups with other drug users. Compared with 'Bimatoprost + BAC' group and 'Latanoprost + BAC' group, CH and CRF significantly lower in the group using 'Bimatoprost + BAC' than the other ($p < 0,01$). According to Spearman's rho analysis, there are significant p-value between usage of 'Travoprost + PQ' and duration of use it.

DISCUSSION: Recently, it has been reported that CH is a more important prognostic marker than central corneal thickness in glaucoma patients. Loss of visual field is progressing faster in eyes with low CH than in eyes with high CH. Compared with 'Bimatoprost + BAC' and the control group, patients have lower CH and CRF than the control group. Nevertheless, 'Latanoprost + BAC' group is not different from the control group and the reason for the decrease in CH and CRF in 'Bimatoprost + BAC' usage of patients is due to the concentration of 0.03% bimatoprost in excess. The new generation drug produced by the manufacturer is also reduced by one third of the bimatoprost dose. However, the presence of lower CH and CRF values than the control group of the 'Brimonidine + BAC' group suggests that the BAC molecule affects the corneal biomechanics. In addition, when compared with the group 'Brimonidine + BAC' with 'Brimonidine + Purite' group, the statistically insignificant low CH value of BAC group supports this argument. Due to the preference of selective patient groups that use single agent and no additional ocular disease, it is a limiting factor in studying the low number of patients.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar	iii
ŞEKİLLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GLOKOM	3
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.2. ETYOPATOGENEZ	3
2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.2. GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ	6
2.3. PREZERVAN MADDELER	9
2.4. KORNEANIN BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİ VE OKÜLER CEVAP ANALİZÖRÜ (OCA)	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ	28
7. KAYNAKÇA	29

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Glokom, önlenabilir görme kaybı nedenleri arasında ilk sıralardaki yerini korumaktadır. Günümüzde glokom tedavisi için farklı seçenekler gündemde olsa da topikal antiglokomatöz ilaçlar birinci basamak tedavi olarak önemini sürdürmektedir. Ancak, uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımı sonucu görülebilen oküler toksik reaksiyonlar ilaç intoleransına ve yan etkilere neden olabilmektedir. Glokomun tıbbi tedavisinde en büyük sorunlardan biri olan ve hasta uyumunu olumsuz etkileyen göze ait şikâyetlerin, ilacın etken maddesinden veya öncelikli olarak içerdiği prezervan maddelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (1,2).

Uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımı sonrası, oküler yüzeyde toksik ve immünopatolojik değişiklikler tanımlanmıştır (3).

Pilokarpin ve beta bloker etken maddeli antiglokomatöz ilaçların oküler reaksiyonlara yol açabildiği bilinmekle beraber özellikle içeriğinde yer alan prezervan maddelerin (örn; benzalkonyum klorid) kornea epiteli, konjonktiva ve gözyaşı fonksiyon testleri hatta trabekülüm ve endotel hücreleri üzerine toksik etkileri olduğu gösterilmiştir (4-6).

Uzun süreli prezervan madde içeren topikal damla kullanan hastalarda subkonjonktival fibrozis riski artmakta ve glokom cerrahisi uygulanan gözlerde bleb ömrü kısalmaktadır (7).

Uzun süreli prezervan madde kullanımının oküler dokularda oluşturduğu toksik yükü azaltmak önemlidir. Bu nedenle günümüzde yan etkilerinin daha az olduğu bilinen prezervan maddeleri içeren antiglokomatöz damlalar ile prezervan madde içermeyen tek kullanımlık preparatlara yönelim mevcuttur.

Oküler Cevap Analizörü (OCA) korneanın biyomekanik özelliklerini ölçmek için geliştirilmiş 2005 yılında kullanıma girmiş bir cihazdır. Korneal histerezisi (KH) ve korneal rezistans faktörünü (KRF) değerlendirir. Göz içi basıncını (GİB) korneaya temas etmeden hava üfleme metoduyla ölçer. KH, korneanın viskoelastik özelliğini, KRF korneanın elastik özelliğini, ortalama korneal direnci ölçer. Viskoelastik materyaller hem visküz, hem de elastik özellikler gösterirler. Kornea, viskoelastik özellikleri olan bir dokudur. Korneaya herhangi bir kuvvet uygulandığında buna deformasyonla, daha sonra relaksasyonla cevap verir.

Ancak deformasyon ve relaksasyon yolları birbirinden farklı olup, bu farklı cevapla tanımlanan enerji kaybı, korneanın kuvvet karşısında esneyebilme ve daha sonra eski haline dönebilme yeteneğine işaret eden, korneal histerezisi (KH) tarifler. Korneal histerezis korneanın sertlik, elastisite veya rijiditesine ters olarak visköz yapı kapasitesini gösterir (8).

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız uzun dönem farklı prezervan madde içeren anti glokomatöz damla kullanımının kornea biyomekaniğine olan etkisini Oküler Cevap Analizörü (OCA) ile incelemek.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. GLOKOM

Glokom; optik sinir başında çukurlaşma ve ilerleyici atrofi, retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyon ile karakterize, özel görme alanı kayıpları oluşturan, tedavi edilmediği takdirde körlükle sonuçlanan kronik iskemik optik nöropatidir. Genellikle her iki gözde görülmekle birlikte simetrik değildir (9).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Glokom dünya genelinde önlenabilir körlüğün en sık ikinci, geri dönüşsüz körlüğün ise en sık nedenidir (10). Primer açık açılı glokom (PAAG) vakaları tüm glokomlu olguların %74'ünü oluşturmaktadır (10). Bilateral körlük oranı PAAG da %25 iken primer açılı kapanması glokomunda %10'dur (11).

Glokomatöz optik sinir hasarının doğrudan yüksek göz içi basıncı (GİB) ile ilişkili olduğuna dair en ufak bir şüphe yoktur. Ancak glokomatöz hasarın her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmaması ve GİB'nin düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi GİB dışında bazı diğer faktörlerin etyopatogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir (12).

2.1.2. ETYOPATOGENEZ

Glokomdaki optik sinir harabiyeti, diğer optik nöropatilerden farklı olarak retina gangliyon hücrelerinin aksonları dışında glial dokuda da oluşması ile karakterizedir. GİB artışı glokomatöz hasarın major risk faktörlerinden birisidir. Fakat yapılan çalışmalarda glokomatöz optik sinir harabiyeti görülen olguların %20'sinde hiçbir zaman GİB'in normal değerlerin üzerinde olmadığı saptanmıştır.

Bu nedenle glokomatöz optik nöropatiyi tek bir nedenle izah etmek mümkün değildir. Bu konuda çeşitli teoriler ortaya atılmıştır.

Mekanik teori: İlk defa 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılan bu teoride yüksek GİB skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrozanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Lamina kribrozada delikler üst ve alt kutuplarda daha

geniştir. Buradan geniş çaplı sinir lifleri geçer. Bu bölgede kollajen doku desteğinin daha az olması lamina kribrozanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına sebep olur. Bu distorsiyon lateral genikulat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye neden olur (13).

İskemik teori: Glokomatöz hasarın her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmaması ve GİB'in düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi GİB dışında bazı diğer faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. GİB'e bağlı olmayan başlıca faktörler; optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, vasküler direnç, sistemik hipotansiyon ve diğer faktörlerdir (14).

Oküler kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler rezistans ile ters orantılıdır. Retinal dokulardaki kan akımı santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik aktivasyondan bağımsızdır. Bu işlem "otoregülasyon" denilen lokal (nitrik oksit, prostaglandinler, endotelin ve renin-anjiyotensin sistemi) ve metabolik faktörler ile idare edilir. Sağlıklı bir gözde otoregülasyon GİB 30-35 mmHg. olana kadar normal bir şekilde sürer. Bu lokal faktörlerin başlıca üretim yeri kapiller endotel hücreleridir. Endotel hücreleri çeşitli trombosit ürünlerinin, otakoidlerin ve hormonların salınımına neden olurlar. Bunlar içerisinde endotelin-1, çok kuvvetli bir vazokonstriktör madde olup fosfolipaz C'yi aktive ederek hücre içi kalsiyumu artırır. Bu da perisitlerin kasılmasına yol açarak periferik vasküler direnci artırır (15). Sistemik hipotansiyon oküler kan akımını azaltan önemli bir diğer faktördür. Ortalama arteriyel basıncın çok düşmesi ve nokturnal diyastolik kan basıncındaki çok ciddi düşüşler perfüzyon basıncını olumsuz yönde etkileyerek oküler kan akımını bozar ve glokomatöz optik nöropatiye yol açar (16).

2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş: Gerek prevelans gerekse insidans oranları glokomun yaşla arttığını ortaya koymaktadır (2-4 kat). 40 yaşın altında % 0,7 oranında gözlenirken, 60 yaş üzerinde % 4,8 oranında gözlenir (17).

Cinsiyet: Cinsiyetler arasında GİB yönünden fark olmasa da, kadınlarda normal basınçlı glokoma daha sık rastlanmaktadır. Bu kısmen vazospastik sendromun kadınlarda daha sık olmasına bağlı olabilir.

Irk-etnik köken: Afrikalılarda açık açılı glokom sıklığı beyazlara oranla yaklaşık 4 kat fazladır. Çinlilerde açılı kapanması glokomu sıklığı diğer ırklara göre fazladır (18).

Heredite: Kronik basit glokomlu gözlerde trabeküler ağda plazma hücresi ve gamma globülin tespiti hastalığın immünolojik ve herediter olduğunu göstermiştir (19). Epidemiyolojik çalışmalar ailesinde glokom bulunanlarda bu riskin 2 ile 5 kat fazla olduğunu göstermektedir (20). Glokomlu hastalarda yapılan çalışmalarda 1. kromozomun kısa kolunda bulunan bir gende (TIGR) mutasyon olduğu tespit edilmiştir (21). Bu gen trabeküler dokulardaki dışa akım fizyolojisini potansiyel olarak etkileyen bir gen ve protein olarak belirlenmiştir. Basit kronik glokomlu hastaların % 4'ünde TIGR geninde mutasyona rastlanılmıştır (22).

Miyopi: Yapılan geniş serili çalışmalarda yüksek miyop olan gözlerde glokomun görülme sıklığı normal popülasyondan çok daha yüksek bulunmuştur (23). 10 dioptrinin üzerinde glokom prevalansı yüksektir.

Hipermetropi: Hipermetropik gözlerin akut açılı kapanması glokomu geliştirme riskleri daha yüksek olsa da, GİB'e duyarlılıkları daha düşüktür.

Diyabet: Diyabetiklerde ve pozitif glukoz tolerans testi olanlarda normal popülasyondan 3 kat daha fazladır (24). Glokomun 10 yıllık insidansı diyabetin erken başladığı kişilerde % 3,7, geç başlayan ve insülin kullanmayanlarda % 6,9, insülin kullananlarda ise % 11,8 olarak saptanmıştır (25).

Sistemik hipertansiyon ve kardiyovasküler-hematolojik bozukluklar: 60 yaş altındaki hipertansiyonlu hastalar glokomdan korunurken bu yaş üstündekilerde ters etki gösterir ve olayı hızlandırır. Başlangıçta hipertansiyon perfüzyon artışı yaparken, belli bir süre sonra mikrovasküler harabiyet sonucu optik sinirdeki perfüzyonun bozulmasına neden olur (26). Diyastolik perfüzyon basıncı 50 mmHg. altına düşmediği süreç PAAG ve hipertansiyon arasında pozitif ilişki gösterilememiştir (27).

Migren ve vazospazm: Kan damarlarındaki periyodik vazokonstriksiyon ile oluşan iskeminin glokomatöz hasarı başlattığı kabul edilir (28).

Optik sinir başı görünümü: Önemli bir glokom göstergesidir. Optik diskteki cup/disk oranı ne kadar büyükse görme alanı kaybı da o kadar fazla olur. Glokom hasarı oluşması için cup/disk oranı risk faktörüdür.

2.2. GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ

Göz içi basıncının düşürülmesi, tüm glokom tipleri için geçerli tek kanıta dayalı tedavi yaklaşımıdır (29). Glokom tedavisinde genellikle ilk basamak GİB'ni düşüren ilaçların kullanımıdır (antiglokomatözler). Antiglokomatöz ilaçlar aköz humör yapımını azaltarak ya da aköz humörün dışa akımını artırarak GİB'ni düşürürler. Çoğu hastada tek başına ilaç tedavisi hastalığın kontrol altına alınmasını sağlayabilir (30).

Glokom tedavisinde ilk uygulanması gereken tek molekül (monoterapi) ile GİB'nin düşürülmesidir. Ancak hastaların bir kısmında daha başlangıçta veya yaklaşık %60'ında 2. yılın sonunda tek ilaç ile yapılan tedavi yetersiz kalır ve çoklu tedavi ihtiyacı ortaya çıkar.

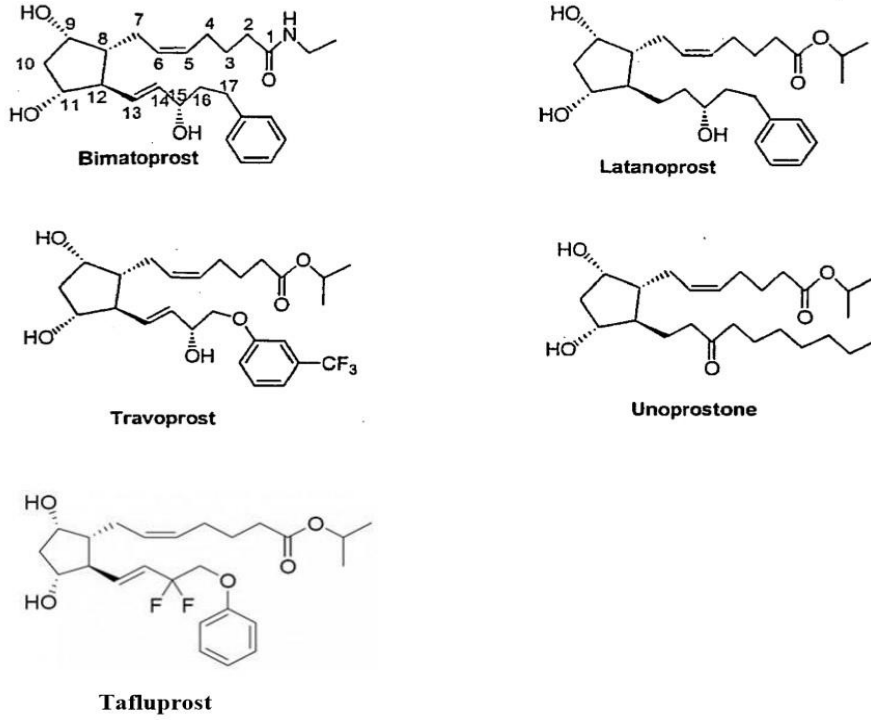
Glokomun tıbbi tedavisinde kullanılan antiglokomatöz ilaçları 5 grup içerisinde toplayabiliriz.

1. Prostaglandin analogları
2. Beta blokerler
3. Sempatomimetikler (alfa 2 agonistler)
4. Parasempatomimetikler
5. Karbonik anhidraz inhibitörleri

Prostaglandin (PG) Analogları

Prostaglandinler ilk defa 1935 yılında prostat dokusundan izole edilmiştir. Enzimatik yolla yağ asitlerinden köken alan lipid bileşenleridir. Göz travması sonrası farklı PG'ler iris ve siliyer cisimden salınırlar. Bunlardan bir tanesi intraoküler basıncı etkin olarak düşürdüğü bilinen PGF_{2α}'dır (30). Hipotansif etkisini temel olarak uveoskleral dışa akımı, daha az önemde trabeküler dışakımı artırarak gösterdiği bilinmektedir. Matriks metalloproteinazların regülasyonu ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin yeniden yapılanmasını sağlayarak dışakım yollarının geçirgenliğinde ve direncinde değişiklikler oluşturur (31). PG analogları GİB'ni düşürmede en etkili topikal ajanlardır. European Glaucoma Society (EGS) tarafından glokom tedavisinde birinci basamak olarak onaylanmıştır (32). Klinik kullanımı

olan 5 adet PG analogu mevcuttur. Bildirilen yan etkileri konjonktival hiperemi, iris renginde koyulaşma, kirpiklerde uzama ve renk koyulaşmasıdır (33).



Şekil 1: Prostaglandin analoglarının kimyasal yapısı

Beta Blokerler

1978 yılında timolol maleate topikal glokom tedavisinde FDA onayını almıştır. Oküler beta blokerler siliyer cisimden aköz humör oluşumunu azaltarak etki ederler. Bu azalma %50 oranına ulaşabilir, ancak GİB düşüşü bu oranda yüksek değildir (%25-28). Aköz dışı akımı üzerinde etkili değildirler. Monoterapi olarak ya da kombinasyon tedavilerinde GİB'ni düşürmek amacıyla kullanılırlar. Günde 2 kere kullanımı önerilmektedir (30).

Bronşial astım ve ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi pulmoner problemleri olan hastalarda kullanımı relatif kontrendikedir. Sinüs bradikardisi, dekompanse kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, 2-3. derece atriyoventriküler blok

hastalarında kullanımı kontrendikedir. Lokal yan etkileri kornea duyusunda azalma, uygulama sırasında yanma ve kaşınma, kuru göz semptomları, alerjik blefarokonjonktivit ve geçici görme bulanıklığıdır (30).

Sempatomimetik İlaçlar (Adrenerjik)

Alfa-2 reseptörlerinin uyarılması hümör aköz yapımını azaltır. Non selektif agonist adrenerjik ajanlar (alfa ve beta adrenerjik reseptör agonistleri) epinefrin ve dipiverin; selektif ajanlar klonidin, aproklonidin ve brimonidindir.

Brimonidin aköz yapımını azaltarak ve uveoskleral akımı artırarak GİB'nı düşürücü etki gösterir. Günde iki kez % 0,2 konsantrasyonda kullanılır. Hayvan çalışmalarında brimonidin nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (34,35). İnsan çalışmalarında brimonidin tedavisi alan hastaların görme alanlarında iyileşme olduğu izlenmiştir (36,37).

Parasempatomimetik İlaçlar (Kolinerjikler)

Asetilkolin benzeri etki gösterirler. Asetinkolin, asetilkolin esteraz tarafından sentezlenir ve kolinerjik reseptörlere bağlanır. Glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Siliyer kastaki muskarinik reseptörleri uyararak miyozis yaparlar. Siliyer kas kontraksiyonu ile uveoskleral dışa akım artar (38). Trabeküler ağın açılmasını sağlayarak konvansiyonel yoldan akımı da artırır (39). Direkt etkili kolinerjikler pilokarpin ve karbakol, indirekt etkili olanlar fizostigmin, ekotiyofat, demakaryumdur. Pupiller bloğa bağlı akut açı kapanması glokomunda %1-2 pilokarpin miyotik etkisiyle açı üzerindeki iris dokusunu geriye çekerek atağın sonlanmasına katkıda bulunur. Günümüzde bu grup ilaçlar uzun süreli glokom tedavisinde yan etkilerinden dolayı tercih edilmezler.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ)

Göz dâhil pek çok dokuda karbonik anhidraz enzimi bulunur. Ca-II izoenzimi aköz hümör yapımı ve GİB kontrolünde etkilidir. Bu enzim gözde temel olarak siliyer cisim, kornea endotel hücreleri ve pigment epitelinden salgılanır. Tüm karbonik anhidraz inhibitörleri siliyer cismin nonpigmente siliyer epitel hücrelerindeki karbonik anhidrazı inhibe ederek aktif aköz hümör sekresyonunu

azaltır (40). Bu grupta sistemik olarak kullanılan asetozolamid ve topikal olarak kullanılan dorzolamid ve brinzolamid mevcuttur. Topikal uygulama ile ortalama %18'lik bir basınç azalması temin edilir (41). Oral kullanılan KAI'nin uzun süreli glokom tedavisinde kullanımı yan etkilerinden dolayı sınırlıdır.

Hiperozmotik Ajanlar

Kan ve vitreus arasında bir ozmotik gradiyent yaratıp vitreustan sıvı çekerek GİB'i düşürürler. Özellikle GİB'in 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 (42).

Gliserol: Günde 1-1,5 g/kg şeklinde oral yoldan % 50'lik solüsyonlar şeklinde uygulanır. Etkisi 30 dakika içerisinde başlar ve 2-3 saat sürer. Daha az diürez yapar. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve vertigo yapar. Diyabetik hastalarda kullanımı sakıncalıdır (42).

İzosorbid: Günde 1-1,5 g/kg şeklinde oral yoldan % 45'lik solüsyonlar kullanılır. Kalori değeri olmadığı için diyabetiklerde kullanılabilir. Daha yavaş GİB düşüşü sağlar. Kalp yetmezliği yapılabilir (42).

Mannitol: Günde 2-5 mg/kg doz aralığında intravenöz olarak % 20'lik konsantrasyonları kullanılır. Etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar ve 6 saat kadar sürer. Hızlı etkilidir. En çok tercih edilen hiperozmolar ajandır. Dehidratasyon en önemli yan etkisidir (42).

Üre: Günde 0,5-2 g/kg olarak intravenöz uygulanır. Hızlı etkilidir ve kalori değeri yoktur. Metabolize olmadan atılır. Tromboflebit yapılabilir (42).

2.3. PREZERVAN MADDELER

Prezervan maddeler oftalmik preparatların önemli bir komponentidir. Mikrobiyal üremeyi durdurur ve aktif ilacın bozulmasını engeller. Çoklu doz içeren şişeler açıldıktan sonra oftalmik preparatın sterilitésinin korunması için prezervan maddelere ihtiyaç duyulmaktadır. Prezervan maddeler olmadan çoklu doz içeren şişeler günde 2 kere kullanım ile 1-2 hafta içerisinde kontamine olmaktadır (43).

Benzalkonyum klorür (BAK): Oftalmik preparatlarda en sık kullanılan prezervan maddedir. Topikal solüsyonlardaki en sık kullanılan konsantrasyonu %0,01 olmakla birlikte %0,004 ile %0,02 arasında farklı uygulamaları da olabilmektedir. BAK kuaterner amonyum türevi oldukça etkili bir antimikrobiyal ajandır. Protein denatürasyonu yaparak ve sitoplazmik membranı parçalayarak etki gösterir. Oküler dokularda birikerek, doz bağımlı hücre ölümünü indükleyebilir (43). Sitotoksik etkileri doz bağımlıdır ve daha yüksek konsantrasyonlarda ve daha uzun süreli kullanımda bu etki artmaktadır (44). En sık görülen yan etkileri konjonktival hiperemi, azalmış gözyaşı üretimi, yüzeysel punktat keratopati, epitelyal erozyonlar, kuruluk, yanma ve oküler irritasyon gibi subjektif yakınmalardır (45). Bu yan etkiler kuru göz ve inflamatuvar irritasyona neden olarak oküler rahatsızlık hissine yol açarlar.

BAK'in deterjan özellikleri gözyaşı film tabakasının lipid bölümünü zarara uğratarak aköz bileşeninde azalmaya ve gözyaşı film kırılma zamanında kısaltmaya neden olur. Ayrıca BAK goblet hücre yoğunluğunda azalmaya neden olarak müsin üretiminde eksikliğe ve gözyaşı film tabakası düzensizliğine yol açar. Tüm bu etkiler glokom hastalarında zaten azalmış bazal gözyaşı sekresyonu üzerine eklenerek oküler yüzey hastalığı bulgularına neden olur.

BAK tipi deterjanlar memeli hücreler tarafından nötralize edilemezler ve irritant etki ile allerjik yanıt uyandırır. BAK konjonktivada primer olarak allerjik ve inflamatuvar yanıt uyandırırken aynı zamanda direk toksik etki ile konjonktiva yüzeysel tabakalarında soyulmayı artırır. Konjonktivada subepitelyal kollajen birikimini artırdığı, substansiya propria'da inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olduğu ve proapoptotik etki oluşturduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (46). BAK'in tek bir uygulama dozu sonrasında bile bir hafta süre ile konjonktiva dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. BAK'in ortaya çıkardığı inflamatuvar hücre yanıtı uzun süreli kullanımlarda fibroblast artışına ve psödopemfigoid tipi subkonjonktival fibroze yol açmaktadır. Uzun süreli BAK kullanımı filtran cerrahi (trabekülektomi) sonrası yara iyileşme sürecini etkileyerek bleb yetmezliğine neden olabilmektedir (47).

BAK sadece gözyaşı üretimi ve stabilitesi üzerinde zararlı etkiler yapmakla kalmaz aynı zamanda kornea üzerine direk sitotoksik etkilerde bulunur.

Konsantrasyonu %0.001'den daha az olsa bile epitel disfonksiyonuna ve kornea epitelinde bariyer hasarına yol açtığı gösterilmiştir (47).

Kısa süreli BAK kullanımı dahi ön kamarada inflamatuvar reaksiyon oluşturmaktadır. Uzun süreli BAK uygulaması, glokom patogenezinde rol alan matriks metalloproteinaz-9 seviyesinde artışa neden olarak glokom seyrinin daha kötüye gitmesine neden olabilir (47).

Uzun süreli prezervan madde kullanımının oküler dokularda oluşturduğu toksik yükü azaltmak önemlidir. Bu nedenle günümüzde yan etkilerinin daha az olduğu bilinen prezervan maddeleri içeren antiglokomatöz damlalar ile prezervan madde içermeyen tek kullanımlık preparatlara yönelim mevcuttur. Tablo 1 de günümüzde sık kullanılan BAK içeren antiglokomatöz ilaçların örnekleri mevcuttur.

Tablo 1: Antiglokomatöz ajanların BAK konsantrasyonları

Brimogut®	%0.15 Brimonidin	0.05 mg/mL BAK
Azopt®	% 1 Brinzolamid	0.15 mg/mL BAK
Xalatan®	%0.005 Latanoprost	0.2 mg/mL BAK (%0.02)
Glokoprost®	%0.005 Latanoprost	0.2 mg/mL BAK
Oftagen®	%0.005 Latanoprost	0.4 mg/mL BAK
Lumigan®	%0.03 Bimatoprost	0.05 mg/mL BAK (0.005%)
BetopticS®	%0,25 Betaxolol	0.1 mg/mL BAK
Timoptic®	%0,25 Timolol	0.1 mg/mL BAK
Timosol®	%0,25 veya %0,5 Timolol	0.1 mg/mL BAK
Cosopt®	%2Dorzolamid+ %0,5 Timolol	0.075 mg/mL BAK
Tomec®	%2 Dorzolamid+ %0,5 Timolol	0.075 mg/mL BAK
Ganfort®	%0.03 Bimatoprost+ %0.5 Timolol	0.05 mg/mL BAK
Azarga®	%1 Brinzolamid+ %0.5 Timolol	0.1 mg/mL BAK

Purite: BAK'e alternatif bir stabilize oksikloro komplekstir (SOC). Bu prezervan madde fungusid, virusid ve bakterisid etki gösterir. Tam mekanizması açıklanmamış olsa da hücrelerdeki doymamış yağları ve glutasyonu okside ederek antimikrobiyal etki gösterdiği kabul edilmektedir. SOC göze damlatıldığı zaman doğal gözyaşı komponentleri olan sodyum, klor iyonları, oksijen ve suya dönüşür (48). Brimonidine tartrate (Alphagan P®, %0,005 PURİTE) içeriğinde yer almaktadır. Oküler yüzeylerde BAK'den daha iyi tolere edilir.

Poliquad(PQ): Polimerik kuaterner amonyum yapısında bir katyonik antimikrobiyal ajandır. Oküler yüzey üzerinde kullanımı güvenli, BAK'e alternatif bir prezervan maddedir (49,50). PQ kontakt lens solüsyonları, suni gözyaşı preparatları ve antiglokomatöz ajanlarda mevcuttur (51,52). Türkiye'de travoprost (Travatan®, 0.01 mg PQ) ve travoprost – timolol maleat kombinasyonu (Doutrav®, 0.01 mg PQ) içeriğinde bulunur.

SofZia: Borat, çinko ve sorbitol içeren oksitleyici bir bileşiktir. BAK gibi kuaterner amonyum bileşimidir ancak deterjan etkisi göstermez. Memeli oküler epiteline daha az zararlıdır (44). Travoprost (Travatan Z®) içeriğinde mevcuttur.

2.4. KORNEANIN BİYOMEKANİK ÖZELLİKLERİ VE OKÜLER CEVAP ANALİZÖRÜ (OCA)

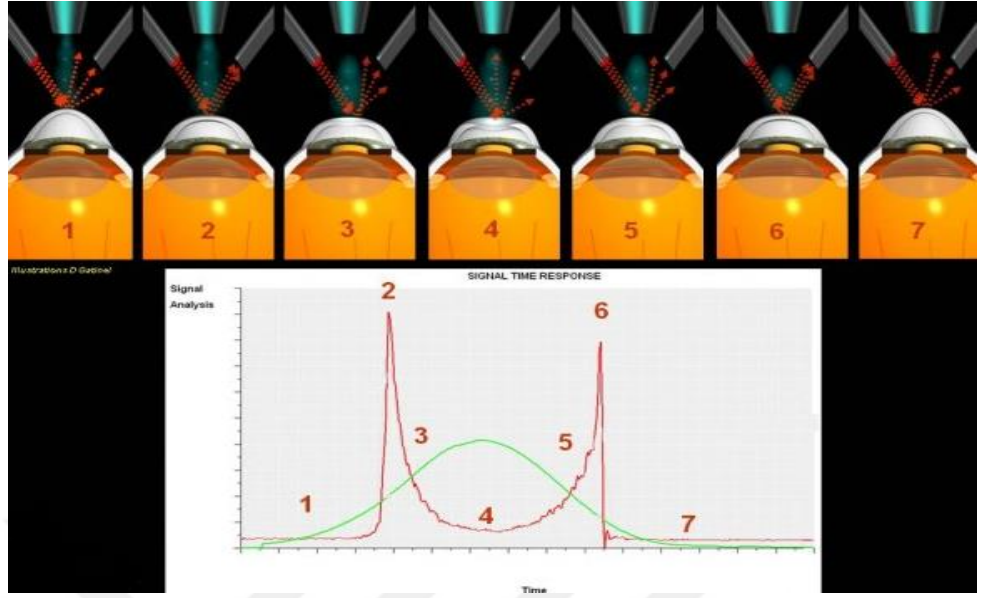
Elastisite, bir maddenin stres karşısında deformasyona uğraması, ancak stres ortadan kalktıktan sonra eski şekline dönmesidir. Viskozite ise akışkanlığa karşı gösterilen dirençtir. Visköz sıvılar stres karşısında deformasyona uğrarlar, ancak kuvvet ortadan kalktığında orijinal şekillerine dönmezler. Yüksek visköz materyaller uygulanan strese yavaş yanıt verirlerken, düşük visköz materyaller daha hızlı yanıt verirler. Viskoelastik materyaller hem visköz, hem de elastik özellikler gösterirler. Kornea, viskoelastik özellikleri olan bir dokudur. Korneaya herhangi bir kuvvet uygulandığında buna deformasyonla, daha sonra relaksasyonla cevap verir. Ancak deformasyon ve relaksasyon yolları birbirinden farklı olup, bu farklı cevapla tanımlanan enerji kaybı, korneanın kuvvet karşısında esneyebilme ve daha sonra eski haline dönebilme yeteneğine işaret eden, korneal histerezisi (KH) tarifler (53).

Kornea histerezi kavramı, ilk kez Luce tarafından tanımlanmıştır. Kornea histerezi, OCA cihazıyla yapılan çift yönlü dinamik aplanasyon işleminde ölçülen basınçların farkıdır (54).

Oküler sertlik göz tabakalarının strese karşı gösterdikleri dirençtir. Moleküler düzeye indiğimizde bu direnci sağlayan esas öge, skleral ve korneal içeriğin ana molekülü olan kollajendir. Ekstraselüler matriks hidrofilik yapıdadır. Gerek kornea epiteli ile gözyaşı filmi arasında, gerekse endotel ile humor aköz arasında kontrollü sıvı geçişleri mümkündür. Korneanın şeffaf yapısı, stromadaki düzgün kollajen yapı ve korneal endotelin etkin pompa fonksiyonu ile sağlanır. Yaşla birlikte çapraz bağlı kollajen yapıda meydana gelen artış, korneanın biyomekanik özelliklerini de etkiler ve daha sert bir hal almasına neden olur. Ancak viskoelastik yanıt da azalır. Zamanla gelişen bu fizyolojik değişimler yanında, korneanın kalınlığını, hidrasyonunu ve yapısını değiştiren patolojiler ya da uygulamalar da, korneal sertliği ve strese karşı verilen cevabı değiştirir (55).

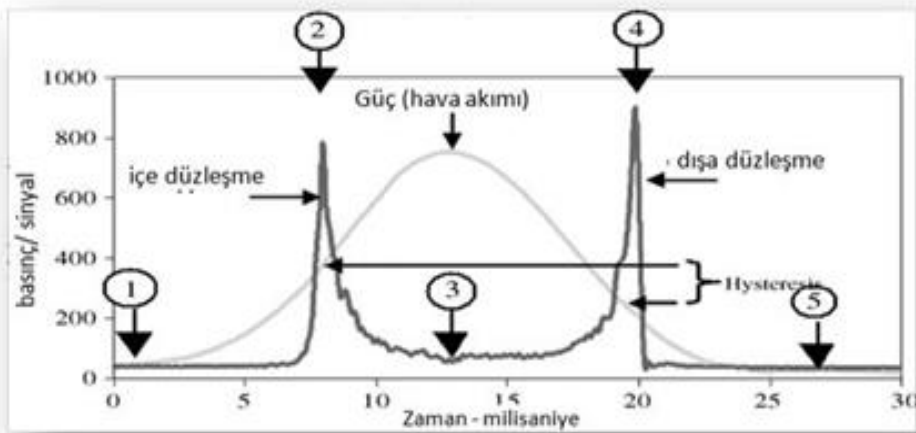
Oküler Cevap analizörü (OCA; Reichert Ophtalmic Instruments, Depew, NY) 2005 yılında kullanıma girmiş, non kontakt olarak korneanın biyomekanik özelliklerini ölçümleyebilen bir cihazdır. Kullanıma girdiğinden beri OCA ile 300 ün üzerinde klinik çalışma yürütülmüştür. OCA özellikle Amerika ve Avrupa ülkelerinde glokom tanı ve takibinde, geleneksel yöntemlerle teşhisi son derece güç olan normotansif glokom (NTG) hastalarının tesbitinde, refraktif cerrahi sonrasında gelişebilecek ektazi gibi hastalıkların, keratokonus ve Fuch's distrofisi gibi kornea rahatsızlıklarının erken teşhisinde ve tedavi sürecinin gözlemlenmesinde, göz kliniklerinde önemli bir yer edinmiştir (56). Luce ve Taylor korneaları düşük KH'ye sahip hastaları yumuşak kornealı olarak adlandırmışlar ve bu hastaları çeşitli oküler hastalık ve komplikasyonlara olası aday olarak belirtmişlerdir (56).

OCA hızlı bir hava akımı ile korneanın çöktürülmesi ve gelişmiş bir elektrooptik sistemi ile korneanın içeri ve dışarı döndüğü iki aplanasyon basıncının ölçümü tekniğine dayalı bir sistemdir. Korneaya fişkırtılan hava korneayı içe doğru yönlendirir. Kornea önce düzleşir (içe düzleşme) daha sonra hafifçe konkav hale geçer. Düzleşmeden milisaniye sonra hava akımı kesilir ve basınç düzgün bir şekilde azalır. Basınç azalırken kornea normal durumuna geri dönmeye başlar (dışa düzleşme). Bu süreçte, kornea tekrar düz pozisyona gelir (54).



Şekil 2. OCA çalışma prensibi

Tüm bu süreç boyunca korneanın düzleşmesi, düzleşmeyi tespit eden sistem tarafından monitörize edilir ve arkaya ve öne düzleşme sırasında 2 bağımsız basınç ölçümü alınır. İki düzleşme oluşumu yaklaşık 20 milisaniye sürmektedir. Bu süre ölçümü etkileyebilecek olan oküler nabız genliği ve gözün yer değiştirmesi gibi etkenlere izin vermeyecek kadar kısa olmaktadır (54).



Şekil 3. OCA cihazı ile ölçümün grafiksel görüntüsü

(1, konveks kornea; 2, düz kornea; 3, konkav kornea; 4, düz kornea; 5, konveks kornea)

Sistem korneadan yansıyan ışığa göre monitorizasyon yapmaktadır. Kornea düzleştiği zaman yansıyan ışın maksimum olmakta ve pik yapmaktadır. Korneanın içe çöktüğü ilk aplanasyon basınç değeri $P1$ 'dir. Dışarı hareket ettiği basınç değeri ise $P2$ 'dir. Korneanın biyomekanik özelliklerinden dolayı 2 düzleşme basıncı birbirinden farklıdır bu fark KH olarak adlandırılmaktadır. Birimi mmHg'dır. GIB_{kk} 2 düzleşme basıncı arasındaki farktan " $P2-kP1$ " formülü kullanılarak elde edilir ve k sabit değerdir. Kornea kompanzasyonlu GİB (GIB_{kk}) değeri korneanın biyomekanik özelliklerinden etkilenmeden ölçülen GİB değerini verdiği iddia edilmektedir. Sabit k değeri 0.43 olarak bulunmuştur ve bu sabit değer refraktif cerrahi geçiren hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası GİB değişikliklerini araştıran çalışmadan elde edilmiştir. OCA Goldmann ile korele göz içi basıncını (GIB_g) ölçmekte bu da $P1$ ve $P2$ 'nin ortalaması alınarak hesaplanmaktadır. Ayrıca OCA tüm korneanın direnç göstergesi olarak korneal rezistans faktör (KRF) ölçümünü yapmakta bu ölçüm, $P1 - (0.7 \times P2)$ formülüyle bulunmaktadır. Korneal histerezis korneanın sertlik, elastisite veya rijiditesine ters olarak visköz yapı kapasitesini göstermektedir (54,55).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göz Hastalıkları Kliniği glokom bölümünde takipli Ocak 2017 – Aralık 2017 arasında kontrol muayeneleri için glokom polikliniğine başvuran en az 1 yıldır tek etken maddeli farklı prezervan madde içeren antiglokomatöz ilaç kullanan hastalar retrospektif olarak incelendi ve çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu'ndan 04.07.2017 tarihli 8233 sayılı karar ile onay alındı.

Üveit, keratokonus, geçirilmiş ön segment cerrahisi ve otorefraktif ölçüm sonucu ile sferik ekivalan (SE) değeri -3.00 dioptri ve üzeri olan hastalarla birlikte kornea biyomekaniğini etkileyebilecek diabetes, kontrolsüz hipertansiyon gibi sistemik hastalıkları olan hastalar da çalışmaya dâhil edilmedi. İleri derece kuru gözü olan, herhangi bir sebeple koruyucu madde içeren göz damlası kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar kullandıkları antiglokomatöz ajanın etken ve prezervan içeriğine göre 5 gruba ayrıldı. Çalışmaya dâhil edilen preparatların etken maddesi ve içeriği;

- Xalatan® (Latanoprost + BAK)
- Travatan® (Travoprost + PQ)
- Lumigan® (Bimatoprost + BAK)
- Alphagan® (Brimonidin+ Purite)
- Brimogut® (Brimonidin + BAK)

Hastalara diurnal ritm değişikliklerin etkisini azaltmak için günün aynı saatlerinde aynı ortam koşullarında OCA (Reichert Inc Depew, NewYork, ABD) ile ölçüm yapıldı. Oturur pozisyonda hastanın alnı cihaz üzerinde uygun pozisyonda yerleştirilip, cihaz içindeki ışıklı bölmeye bakması istenerek dinamik airpuf sistemi ile ölçümleri alındı. [Kornea histerezisi (KH), kornea rezistans faktörü (KRF), Goldmann ile korele GİB (GİBg), kornea kompanzasyonlu GİB (GİBkk)]. Tüm olgularda ölçümler aynı hekim tarafından yapıldı.

Hastaların demografik özellikleri ve tanıları kaydedildi. Her 2 gözü de çalışmaya uygun olan hastalarda OCA güvenilirlik indeksi yüksek olan göz çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ilaç kullanım süreleri ay cinsinden kaydedildi. Benzer yaş, cinsiyet dağılımı içeren ve daha önce ön segment cerrahisi geçirmemiş, dahil edilme kriterlerine uygun kişiler kontrol grubu olarak alındı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 20.0 paket programında yapıldı. Değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı 2 olduğunda Student's T testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) ile değerlendirildi. Korelasyon analizinde verilerin dağılımı normal ise Pearson, normal değilse Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı, p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grupları 5'e ayrıldı;

1. Grup; En az 1 yıldır Latanoprost + BAK kullanan 33 hastanın 33 gözü
2. Grup; En az 1 yıldır Travoprost + PQ kullanan 17 hastanın 17 gözü
3. Grup; En az 1 yıldır Bimatoprost + BAK kullanan 7 hastanın 7 gözü
4. Grup; En az 1 yıldır Brimonidin+ Purite kullanan 18 hastanın 18 gözü
5. Grup; En az 1 yıldır Brimonidin+ BAK kullanan 8 hastanın 8 gözü

Kontrol grubu; 23 hastanın 23 gözü çalışmaya dâhil edildi.

Hasta grubunda bulunan 83 hastanın 50'sinin (%60,2) sağ gözü, 33'ünün (%39,8) sol gözü çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubunun ise 23 hastanın 12'si (%52,2) sağ göz, 11'i (%47,8) sol göz olmak üzere çalışmaya alındı (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların çalışmaya dâhil edilen göz lateralite durumu

		İLAÇ						TOTAL
		KONTROL	1	2	3	4	5	
LATERALİTE	SAĞ	12	20	13	4	9	4	62
	SOL	11	13	4	3	9	4	44
TOTAL		23	33	17	7	18	8	106

1:Latanoprost+BAK, 2:Travoprost+PQ, 3:Bimatoprost+BAK, 4:Brimonidin+Purite,

5: Brimonidin+ BAK

Hasta grubu ve kontrol grubunda OCA güvenilirlik indeksi yüksek olan göz çalışmaya alındı (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların OCA güvenilirlik indeksi

İLAÇ / n [†]	ORTALAMA ± SD [‡]
Kontrol grubu / 23	7,29 ± 1,17
Latanoprost + BAK / 33	7,16 ± 1,30
Travoprost + PQ/ 17	7,56 ± 0,76
Bimatoprost + BAK / 7	7,08 ± 0,65
Brimonidin+ Purite / 18	6,95 ± 1,16
Brimonidin+ BAK/ 8	6,27 ± 0,97

[†] n: ilaç grubuna göre hasta sayıları, [‡] SD: standart deviasyon

Çalışmaya dâhil edilen hasta grubundaki 83 hastanın 24'ü erkek 59'u kadın, kontrol grubundaki 23 hastanın 11'i erkek 12'si kadındır. Hasta grubunun ortalama yaşı $63,65 \pm 9,24$ kontrol grubunun yaşı $60,26 \pm 9,72$ dir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4 ' de incelenmiştir.

Tablo 4: Hasta gruplarının ilaç kullanım süresi ve yaş ortalaması

	n [†]	İlaç kullanım süresi(ay) $\pm$ SD [‡]	Yaş
Latanoprost + BAK	33	$59,57 \pm 33,85$	$61,96 \pm 9,06$
Travoprost + PQ	17	$59,64 \pm 35,34$	$62,82 \pm 8,63$
Bimatoprost + BAK	7	$68,57 \pm 22,67$	$65,42 \pm 13,81$
Brimonidin+ Purite	18	$51,33 \pm 36,36$	$66,22 \pm 9,62$
Brimonidin+ BAK	8	$24,50 \pm 16,58$	$65,00 \pm 5,39$
Kontrol grubu	23		$60,26 \pm 9,72$

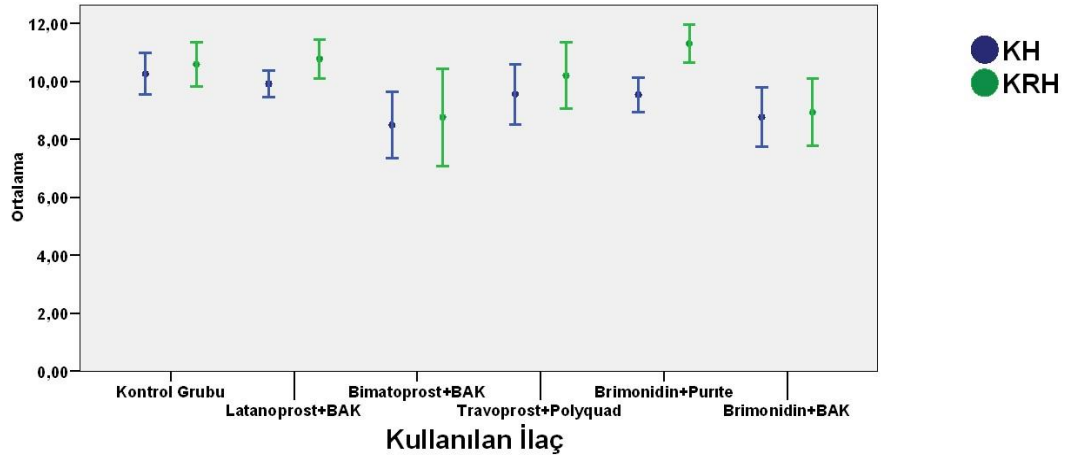
[†] n: ilaç grubuna göre hasta sayıları, [‡] SD: standart deviasyon

Hasta grubu ve kontrol grubunun OCA ile ölçümleri yapıldı. KH, KRF ölçümleri değerlendirildi (Tablo 5).

Tablo 5: En az 1 yıldır tek etken maddeli farklı prezervan kullanımı olan hasta grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	n [†]	Korneal histerezis	p	Korneal rezistans faktör	p
Latanoprost + BAK	33	$9,92 \pm 1,31$	0,38	$10,78 \pm 1,88$	0,71
Travoprost + PQ	17	$9,56 \pm 2,02$	0,23	$10,20 \pm 2,21$	0,53
Bimatoprost + BAK	7	$8,50 \pm 1,22$	0,01[±]	$8,77 \pm 1,81$	0,02[±]
Brimonidin+ Purite	18	$9,54 \pm 1,19$	0,12	$11,31 \pm 1,33$	0,11
Brimonidin+ BAK	8	$8,77 \pm 1,21$	0,02[±]	$8,93 \pm 1,38$	0,02[±]
Kontrol grubu	23	$10,26 \pm 1,64$		$10,60 \pm 1,75$	

[±] : p < 0,05 anlamlı kabul edilenler, n[†]: Hasta sayıları



Şekil 4. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun KH ve KRF grafiği

‘Bimatoprost + BAK’ ve ‘Brimonidin + BAK’ kullanımı olan hasta grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında KH ve KRF de anlamlı düşüklük bulundu. Diğer ilaç kullanımı olan hasta grupları ile kontrol grubu kıyaslandığında KH ve KRF değerinde anlamlı değişiklik bulunmadı.

Hasta grupları etken maddesi prostaglandin analogu ve alfa bloker kullananlar olmak üzere ikiye ayrıldı ve kendi içlerinde kıyaslandı. Prostaglandin analogu kullanan 3 hasta grubu ikili gruplara ayrılarak incelendi. ‘Latanoprost + BAK’ ve ‘Travoprost + PQ’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılmasında KH ve KRF de anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

‘Latanoprost + BAK’ ve ‘Bimatoprost + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılmasında KH ve KRF değerinde ‘Bimatoprost + BAK’ kullanan grupta anlamlı düşüklük saptandı ($p < 0,01$)(Tablo 7).

‘Travoprost+PQ’ ve ‘Bimatoprost + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılmasında KH ve KRF de anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 6: ‘Latanoprost + BAK’ ve ‘Travoprost + PQ’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması

	Latanoprost+ BAK	Travoprost+PQ	p
Korneal Histerezis	9,92 ± 1,31	9,56 ± 2,02	0,45
Korneal Rezistans Faktör	10,78 ± 1,88	10,20 ± 2,21	0,33

Tablo 7: ‘Latanoprost + BAK’ ve ‘Bimatoprost + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması

	Latanoprost+ BAK	Bimatoprost + BAK	p
Korneal Histerezis	9,92 ± 1,31	8,50 ± 1,22	0,01
Korneal Rezistans Faktör	10,78 ± 1,88	8,77 ± 1,81	0,01

Tablo 8: ‘Travoprost+PQ’ ve ‘Bimatoprost + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması

	Travoprost+PQ	Bimatoprost + BAK	p
Korneal Histerezis	9,56 ± 2,02	8,50 ± 1,22	0,21
Korneal Rezistans Faktör	10,20 ± 2,21	8,77 ± 1,81	0,14

Antiglokomatöz tedavi olarak alfa bloker etken maddesi kullanan hasta grupları kendi arasında kıyaslandı. ‘Brimonidin + PURİTE’ ve ‘Brimonidin + BAK’ kullanan hastalar arasında KH değerinde anlamlı fark yokken KRF de anlamlı fark saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: ‘Brimonidin + Purite’ ve ‘Brimonidin + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması

	Brimonidin + Purite	Brimonidin + BAK	p
Korneal Histerezis	9,54 ± 1,19	8,77 ± 1,21	0,14
Korneal Rezistans Faktör	11,31 ± 1,33	8,93 ± 1,38	0,00

Aynı oranda BAK içeren iki hasta grubu; ‘Brimonidin + BAK’ ve ‘Bimatoprost + BAK’ karşılaştırıldığında KH ve KRF değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: ‘Brimonidin + BAK’ ve ‘Bimatoprost + BAK’ kullanımı olan hasta gruplarının karşılaştırılması

	Brimonidin + BAK	Bimatoprost + BAK	p
Korneal Histerezis	8,77 ± 1,21	8,50 ± 1,22	0,67
Korneal Rezistans Faktör	8,93 ± 1,38	8,77 ± 1,81	0,84

Hasta gruplarının KH ve KRF değişimlerinin ilaç kullanımı süresi ile ilişkisi incelendi. Spearman's rho analizine göre sadece 'Travoprost+PQ' kullanımı ile ilaç kullanım süresi arasında KRF değeri için anlamlı p değeri saptandı (Tablo 11). 'Travoprost+PQ' kullanım süresi ve KRF arasında orta derecede negatif yönlü ilişki saptandı. (rho:-0,58) Yine 'Travoprost+PQ' grubunda KH değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ilaç kullanım süresiyle negatif ilişki içindedir.

Tablo 11: İlaç kullanım süresi ile KH ve KRF ilişkisi

	İlaç kullanım süresi (ay)	KH; p değeri	KRF; p değeri
Latanoprost+ BAK	59,57 ± 33,85	0,34	0,70
Travoprost+PQ	59,64 ± 35,34	0,07	0,01*
Bimatoprost + BAK	68,57 ± 22,67	0,14	1
Brimonidin+ PURİTE	51,33 ± 36,36	0,58	0,83
Brimonidin+ BAK	24,50 ± 16,58	0,80	0,62

5. TARTIŞMA

Glokom tedavisinde genellikle ilk yaklaşım GİB'ni düşüren topikal ilaçların (antiglokomatöz ajanlar) kullanımıdır. Günümüzde glokomun tıbbi tedavisinde farklı gruplarda antiglokomatöz ilaçlar mevcut olmakla beraber prostaglandin (PG) analogları tedavi seçiminde genellikle ilk tercih edilen gruptur. PG analogları düşük sistemik ve kabul edilebilir lokal yan etkiye sahip oldukça güçlü, günde tek doz uygulama ile yeterli basınç düşüşü sağlayabilen ilaçlardır. Eğer PG tedavisine yeterli yanıt alınamaz ise diğer ajanların (beta blokerler, karbonik anhidraz inhibitörleri, alfa-2 agonistler) tedaviye eklenmesi gerekir. Bazen GİB'nin etkin kontrolü için üç hatta daha fazla molekül içeren antiglokomatöz tedaviye gereksinim olabilir.

Kornea, GİB ölçümü sırasında uygulanan basınca karşı viskoelastik bir materyel davranışı gösteren bir dokudur. Viskoelastik bir materyel hem visküz hem de elastik özelliklere sahiptir. Elastik bir materyel uygulanan basınç uzaklaşır uzaklaşmaz orijinal şeklini alırken viskoelastik materyeller, absorbe ettiği enerjiyi ısı olarak dağıttığından dolayı eski konumuna dönerken farklı bir davranış sergiler (57). Bu özellik korneanın santral kornea kalınlığı (SKK) dışındaki biyomekanik parametrelerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. OCA, korneal histerezis ve kornea rezistans faktör gibi korneanın viskoelastik özelliğini ifade eden yeni biyomekanik parametreleri in vivo olarak ölçebilen nonkontakt tonometredir (54). Yapılan çalışmalarda KH'in diurnal varyasyon göstermediği saptanmıştır (54).

GİB düşmesi sonucu KH'in arttığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Iordanidou ve arkadaşlarının derin sklerotomi + kollajen implant uyguladıkları 30 hasta üzerinde yaptığı çalışmada pre-op ile post-op 1.gün, 8.gün ve 30. gün kontrol KH'leri kıyaslandığında post-op takiplerde KH'in arttığı gösterilmiştir (58). Sun ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise kronik açı kapanması glokomu olan 40 hasta medikal ± cerrahi tedavi sonrası GİB'nin düşmesiyle 2. Haftada KH'in $6,8 \pm 2,08$ den $9,22 \pm 1,80$ yükseldiği gösterilmiştir (59).

Peki, KH neden glokom hastalarında bu kadar önemlidir diye bakacak olursak; düşük KH'in glokom progresyonunda etkili bir faktör olduğunu söyleyebiliriz. Susanna ve arkadaşlarının 199 hastanın 287 gözü üzerinde yaptığı çalışmada ortalama 4 yıllık takip sonucu 54 gözde takiplerde görme alanı kaybı geliştiğini bildirmişlerdir. Görme alanı kaybı gelişen bu 54 gözde bazal KH

değerlerinin görme alanı kaybı gelişmeyenlere kıyasla daha düşük olduğu izlenmiştir ($p:0,01$) (60). Korneal histerezisteki her 1mmHg lik düşüşün glokom riskini %21 arttırdığı gösterilmiştir (60).

Medeiros ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Altmış sekiz hastanın 114 gözü üzerinde yapılan çalışmada sadece KH'nin prediktif faktör olarak kullanıldığı tek değişkenli modellerde, KH'de her 1mm Hg lik düşüşün görme alanı indeksinde yıllık %0,25 lik daha hızlı kayıpla orantılı olduğu bulunmuştur ($p<0.001$) (61). Düşük KH'e sahip olan gözlerde yüksek KH'e sahip olan gözlerle göre görme alanı kaybı daha hızlı ilerlemektedir.

De MOCAes ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da SKK ile KH'in progresyondaki önemi araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre hem SKK hem de KH'nin düşük olduğu hastalarda progresyonun hızlı olduğu bulunmuştur. Yapılan çoklu analizlerde KH'in SKK'ya göre progresyonla daha çok ilişkili olduğunu söylemektedirler (62).

Bizde bu çalışmamızda glokom hastalarının kullandıkları antiglokomatöz damlalarının içeriğindeki prezervan maddelerin kornea biyomekaniğine etkisini inceledik. Birçok in vivo ve in vitro çalışmada prezervan maddelerin kornea üzerine toksik etki gösterdikleri kanıtlanmıştır. Hjun Joo ve arkadaşlarının tavşan gözleri üzerindeki yaptıkları çalışmada BAK içeren damlaların korneal yüzeyde IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde artma, konjonktivada goblet hücre sayısında azalma ve lenfositik infiltrasyonda artışa neden olduğunu göstermişlerdir (63).

Liang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada insan kornea epitelinin 24 saatlik ilaç maruziyeti sonrası BAK konsantrasyonu arttıkça sitotoksosite arttığı ve preservan madde içermeyen tafluprost'un BAK içeren diğer PG analogu ilaçlara göre daha iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir (49).

Ammar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise konjonktiva epitel hücrelerine %0,01 BAK içeren tafluprost, tek başına %0,01 BAK'dan daha ağır sitotoksisiteye sebep olmuştur. Tam tersi %0,01 BAK içeren travoprost tek başına %0,01 BAK'dan daha az sitotoksosite yaratmıştır. Bu yüzden travoprost'un BAK toksisitesini azalttığı sonucuna ulaşmışlardır. Bu sebeple BAK ilişkili toksisite de PG analoglarının da bu toksisiteyi arttırmak veya azaltmakta da etkisi olabileceğini söylemektedirler (64).

Ancak literatürde prezervan maddelerin kornea biyomekaniğine nasıl etki gösterdiğine dair herhangi bir çalışma mevcut değildir. Biz de tek etken maddeli farklı prezervan madde içeren 5 grup ilaç belirledik ve bu ilaçları en az 12 aydır kullanan hastalarımızın kontrol muayeneleri sırasında çekilen OCA sonuçlarını hem kontrol grubu ile hemde etken maddesine göre kendi içlerinde gruplandırarak karşılaştırdık.

‘Latanoprost + BAK’ preparatı kullanan hasta grubunun ortalama ilaç kullanım süresi ile KH ve KRF değişimi arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında KH’in hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kısmen düşük olduğu görüldü. KRF’de de kontrol grubu ile arasında fark izlenmedi.

‘Travoprost + PQ’ preparatı kullanan hasta grubunun ortalama ilaç kullanım süresi ile korneal rezistans faktör arasında negatif yönlü ilişki saptandı. Süre arttıkça KRF deki düşme orta derecede anlamlı bulundu. Bu grupta KH ile ilaç kullanım süresi diğer gruplara kıyasla daha anlamlı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum ilaç kullanım süresi arttıkça KH ve KRF de azalma izlenebileceğini gösterir ve glokom progresyonu açısından önemli bir durum olduğunun altını çizmek gerekir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise hem KH hem de KRF de anlamlı fark bulunamadı.

‘Bimatoprost + BAK’ preparatı kullanan hasta grubunun ortalama ilaç kullanım süresi ile KH ve KRF değişimi arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise KH’in ve KRF’in kontrol grubuna göre daha düşük olduğu izlendi. Daha fazla BAK konsantrasyonu içeren ‘Latanoprost + BAK’ kullanan hasta grubunda kontrol grubuna göre fark saptanmazken, ‘Bimatoprost + BAK’ preparatı kullanan hastalardaki KH ve KRF değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük saptanması, prezervan maddeye nazaran etken maddenin kornea biyomekaniğine etkisini düşündürür ki sonraki jenerasyonda Bimatoprost konsantrasyonu üretici ilaç firması tarafından azaltılmıştır. Figus ve arkadaşlarının 60 hasta üstünde yaptığı bir çalışmada %0.03 Bimatoprost kullanan ve sonradan %0.01 Bimatoprost preparatına çevrilen hastalarda konjonktival hipereminin azaldığı, ilaç değişimi sonrası 6. Ayda konjonktival goblet hücre yoğunluğunun 350 hücre/mm² den 425,5 hücre/mm² ye çıktığını göstermişlerdir (65). Bu durum bizim

çalışmamızdaki KH ve KRF deki azalmanın yüksek Bimatoprost konsantrasyonu ile ilgili olabileceğini desteklemektedir. Tabi bu koşullarda PG etken maddesi ile prezervan maddenin OCA üzerine etkileri net sınırla ayrılamamaktadır.

Ammar ve arkadaşlarının da yaptığı çalışmada vurgulandığı gibi BAK ilişkili toksisite de PG analoglarının da bu toksisiteyi arttırmak veya azaltmak gibi etkisi olabileceği düşünülmektedir (64).

Bir diğer önemli nokta aynı oranda BAK içeren iki hasta grubunun; ‘Bimatoprost + BAK’ ve ‘Brimonidin + BAK’ karşılaştırılmasında KH ve KRF de fark saptanmamıştır. Korelasyon analizinde 2 hasta grubunun da ilaç kullanım süresi ile KH ve KRF değişim ilişkisi bulunmadığından bu iki hasta grubunu kendi içinde kıyaslayabildik. Sınırlayıcı faktörlerin çokluğu sebebiyle hasta sayılarının az olması etken maddelerin birbirlerine avantaj/dezavantaj sağlaması açısından güvenilir sonuç vermemektedir.

Aynı etken maddeye sahip iki preparatta kendi aralarında kıyaslandığında ‘%0.15 Brimonidin + 0.05 mg/mL BAK’ kullanan hasta grubunda ‘%0.15 Brimonidin + %0,005 Purite’ kullanan hasta grubuna göre KH’de minimal düşme söz konusudur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. KRF de ise BAK kullanan grupta daha düşük değer bulunmuştur. ‘%0.15 Brimonidin + 0.05 mg/mL BAK’ kullanan hasta grubunun sayısının azlığı bu istatistiksel verinin kısıtlayıcı yanındır. Birçok çalışmada prezervan maddelerden BAK’ın purite’den daha sitotoksik olduğu gösterilmiştir.

Bizim bu çalışmada değindiğimiz bir diğer nokta OCA güvenilirlik indeksidir (wavefront score). OCA ölçüm cihazına sonradan üretici firma tarafından eklenen bir parametre fakat üretici firma tarafından bir eşik değer belirtilmemiştir. Bu konuda birçok çalışma mevcuttur. Marcelo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OCA’nın güvenilirlik indeksini belirlemek için 266 göz değerlendirilmiş. OCA ile ölçülen GİBg ve aplanasyon ile ölçülen GİB değerleri arasındaki pozitif korelasyon gösteren değer aralığı ile negatif korelasyon gösteren değer aralığına göre güvenilirlik indeksi eşik değeri 7 olarak belirtilmiştir (66). Hastaların her 2 gözünde çalışmaya uygunluk sağladığı takdirde OCA güvenilirlik indeksi yüksek olan göz çalışmaya dahil edilmiştir. Bu yüzden ölçümden kaynaklanabilecek hatalar minimize edilmeye çalışılmıştır. Hasta grupları ve kontrol grubunun güvenilirlik indeksi 7 civarındadır.

Bu da çalışmamızda kullanılan istatistiksel verilerin anlamlı ve güvenilir sonuçlar olduğunu göstergesidir.

Bizim çalışmamız literatürde prezervan maddelerin uzun dönem kullanımlarında kornea biyomekaniği üzerine olan etkilerini inceleyen ilk çalışmadır. PG analogu kullanan hasta gruplarının ortalama takip süresi 5 yıl civarındadır. Kullanılan tedavilerin uzun dönem korneal biyomekanik üzerine olan etkilerini incelemede önemli bir veri içermektedir. Kısıtlayıcı yanları ise hasta sayılarının özellikle ‘bimatoprost + BAK’ içeren grupta az olmasıdır.



6. SONUÇ

Oküler Cevap analizörü (OCA; Reichert Ophtalmic Instruments, Depew, NY) 2005 yılında kullanıma girdiğinden beri OCA ile 300 ün üzerinde klinik çalışma yürütülmüştür. Korneanın biyomekaniği değerlendirmede önemli bir cihazdır. NTG hastalarının tesbitinde, refraktif cerrahi sonrasında gelişebilecek ektazi gibi hastalıkların, keratokonus ve Fuch's distrofisi gibi kornea rahatsızlıklarının erken teşhisinde ve tedavi sürecinin gözlemlenmesinde, göz kliniklerinde önemli bir yer edinmiştir. Sahip olduğu parametrelerden biri olan korneal histerezis glokom hastalarında progresyonu belirlemede santral kornea kalınlığından daha önemli olduğu söylenmektedir.

Korneal histerezis yaşla birlikte ve glokom hastalarında azalma eğilimindedir. Bu fizyolojik süreci antiglokomatöz ajanlarla hızlandırmamak aksine normalize etmek glokom progresyonu açısından primer amaçtır. Glokom hastalarında görme alanı kaybı korneal histerezisi düşük olan hastalarda daha hızlıdır. Glokom hastalarında cerrahi veya medikal tedavi sonrası göz içi basıncının düşmesiyle korneal histerezisin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

OCA güvenilirlik indeksi eşik değeri 7 olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda özellikle PG analogu kullanan hasta grupları 7 ve üzerindedir. Bu da verilerin kaliteli ve güvenilir olduğunun göstergesidir.

'Bimatoprost + BAK' grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında KH ve KRF'nin hasta grubunda düşük olmasına rağmen, 'Latanoprost + BAK' grubunun kontrol grubundan farklı olmaması 'Bimatoprost + BAK' grubunda bulunan yüksek Bimatoprost konsantrasyonuna bağlı olabilir. Üretici firmanın sonradan çıkarttığı yeni jenerasyon 'Bimatoprost + BAK' içeren ilaç da bimatoprost dozu üçte biri kadar azaltılmıştır. Fakat yine de 'Brimonidin + BAK' grubunun kontrol grubundan daha düşük KH ve KRF değerlerinin olması BAK molekülünün kornea biyomekaniğini etkilediğini düşündürmektedir. Buna ilaveten 'Brimonidin + BAK' grubuyla 'Brimonidin + Purite' grubu karşılaştırıldığında BAK içeren grubun istatistiksel anlamlı olmayan düşük KH değeri bu savı desteklemektedir. Tek etken madde kullanan ve ek oküler hastalığı bulunmayan, seçici hasta grupları tercih edilmesi sebebiyle oluşan sayı azlığı çalışmanın ve sonuçların kısıtlayıcı yanındır.

7. KAYNAKÇA

1. Broadway DC, Grierson I, O'Brein C, Hitching RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. Arch Ophthalmol 1994; 112:1437-1445
2. Yalvaç IS, Gedikoğlu G, Akgün U, Nurözler A, Koç F, Kasım R ark. Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. Acta Ophthalmol Scand 1995; 73:246-248.
3. Arıcı MK, Arıcı DS, Topalkara A, Güler C. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. Clin Experiment Ophthalmol 2000; 28:113-117.
4. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldhild M, Becquet F, De Saint Jean M, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucomatous drugs. Human and animal studies. Ophthalmology 1999; 106:556-563.
5. Van Beek LM, de Keizer RJ, Polak BC, Elzenaar PR, van Haeringer NJ, Kijlstar A. Incidence of ocular side effects of topical beta blockers in the Netherlands. Br J Ophthalmol 2000; 84:856-859.
6. Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N, Hamm G, Grise A. In Vitro And In Vivo Experimental Studies On Trabecular Meshwork Degeneration Induced By Benzalkonium Chloride (An American Ophthalmological Society Thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2012; 110:40-63.
7. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. Ophthalmology. 1989; 96:327-335.
8. O'Dwyer PA, Aydın Akova Y. Temel Göz Hastalıkları 3.Baskı, 2016, Bölüm 38. SAYFA
9. Morgan JE. Genetics of Glaucoma. Textbook of Ophthalmology (ed's) Easty DL and Sparrow JM. Vol. I, Oxford Med. Pub, 1998, 702-708.
10. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br J Ophthalmol 2006; 90:262-267.
11. Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, Glaucoma Volume 1: Medical Diagnosis and Therapy, Elsevier 2009.
12. Kanski JJ: Glokomlar: Klinik oftalmoloji, Dördüncü baskı. Çeviri Ed: Oraglı K:M: Great Britain Butterworth- Heinemann LTD. 1999, 183-200.
13. Gittinger JW Jr. Chiasmal disorders. In: Albert DM, Jakabiec, eds. Principles and Practice of Ophthalmology, 2nd ed, vol 5. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000.
14. Kanski JJ: Glokomlar: Klinik oftalmoloji, Dördüncü baskı. Çeviri Ed: Oraglı K:M: Great Britain Butterworth- Heinemann LTD. 1999, 200-209.
15. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzaksi N, Krieglstein GK, Serra LM et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Progress in Retinal and Eye Research, 2002; 21:359-93.
16. Anderson DR. Glaucoma, capilleries and pericytes.1. blood flow regulation. Ophthalmologica 1996; 210: 257-262.

17. Amaly MF, Krueger DE, Maunder L, Becker B, Hetherington J Jr, Kolker AE. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:2163-2171.
18. Schwartz AL, Helfgott MA. The incidence of sickle trait in blacks requiring filtering surgery. *Ann Ophthalmol* 1977; 9:957-959.
19. Shin DH, Becker B, Waltman SR, Palmberg PF, Bell E JR. The prevalence of HLA B12 antigens in primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:224-225.
20. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*, Butterworths, Reed Pub, fourth edition 1999; 206-217.
21. Caballero M, Rowlette LL, Borrás T. Altered secretion of a TIGR, MYOC mutant lacking the olfactomedin domain. *Biochim Biophys Acta* 2000; 15:447- 460.
22. Johnson DH. Myocilin and glaucoma: a TIGR by the tail. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:974-978.
23. Abdulla MI, Hamdi M. Applanation ocular tension in myopia and emmetropia. *Br J Ophthalmol* 1970; 54:122-125.
24. Nielsen NV. The prevalence of glaucoma and ocular hypertension in types 1 and 2 diabetes mellitus. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster, Denmark. *Acta Ophthalmol(Copenh)* 1983; 61:662-672.
25. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:743-747.
26. Bupitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 717-720.
27. Bonomi L, Marchini G, Maraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varroto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1287-1293.
28. Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW, Felman F. Studies factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch Ophtmol* 1973; 89:457-465.
29. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I. Definition of Glaucoma: Clinical and Experimental Concepts. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 40:341-349.
30. Netland PA, Glaucoma medical therapy principles and management 2th edition, Oxford Uni.Press 2008.
31. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53:107-120.
32. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma, *Clin Ophthalmol*. 2014; 8:1967-1985.
33. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol*. 2002; 47:185-202.
34. Wheeler LA, Gil DW, WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45:290-294.
35. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42:2849-2855.

36. Ruiz Lapuente C, Ruiz Lapuente A, Link B. Influence of topical brimonidine on visual field in glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2001; 11:67-71.
37. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005; 21:475-482.
38. Bill A. Effects of atropine and pilocarpine on aqueous humour dynamics in cynomolgus monkeys (*Macaca irus*). *Exp Eye Res*. 1967; 6:120-125.
39. Derich RC. Cholinergic agents. In: Morrison JC, Pollac IP (ed's). *Glaucoma science and practice*. Thieme, New York 2003: 383-390.
40. Iester M. Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2:517-523.
41. Lippa EA, Carlson L-E, 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; 110:495-499.
42. Türker G: Hiperozmotikler. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı 12. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Hasanreisoglu B ve ark. Yıldırım Basımevi, Ankara 1992, 114-116.
43. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and Conjunctival Changes Caused by Commonly Used Glaucoma Medications. *Cornea* 2004; 23:490-496.
44. Kahook MY, Noecker RJ, Comparison of Corneal and Conjunctival Changes After Dosing of Travoprost Preserved With sofZia, Latanoprost With 0.02% Benzalkonium Chloride, and Preservative-free Artificial Tears. *Cornea* 2008; 27:339-343.
45. Pisella PJ, Pouliquen P , Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:418-423.
46. Broadway D, Grierson I, Hitchings R. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77: 590-596.
47. Lauren M Rosin, Nicholas P Bell. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 2131-2135.
48. Grant R. Ajello M, Vlass E. Salt water or high tech? A look at two new rinsing solutions for contact lenses. *Optician*. 1996; 212:38-41.
49. Liang H, Baudouin FB, Pauly A, Riancho L, Baudouin C. PQ-Preserved Travoprost/Timolol, Benzalkonium Chloride (BAK)-Preserved Travoprost/Timolol, and Latanoprost/Timolol in Fixed Combinations: a Rabbit Ocular Surface Study, *Adv Ther*, 2011; 28:311-325.
50. Liang H, Baudouin FB, Riancho L, Baudouin C. Reduced in vivo Ocular Surface Toxicity with PQ-Preserved Travoprost versus Benzalkonium-Preserved Travoprost or Latanoprost Ophthalmic Solutions, *Ophthalmic Res* 2012; 48:89-101

51. Labbe A, Pauly A, Liang H, Brignole- Baudouin F, Martin C, Warnet JM. et al. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006; 22:267-278.
52. Lipener C, Contact Lens Advisory in Scientific Studies (CLASS) group. A randomized clinical comparison of OPTI-FREE EXPRESS and ReNu MultiPLUS multipurpose lens care solutions. *Adv Ther.* 2009; 26:435-446.
53. Sarıcaoglu MS, Yeni Tonometreler ve Göz İçi Basınç Ölçümünde Yeni Tartışma:Korneanın Biyomekanik Özellikleri Glo-Kat .2010; 5:67-74.
54. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:156-162.
55. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol.* 2007; 52:109-114
56. Luce D, Taylor D. Reichert Ocular Response Analyzer measures corneal biomechanical properties and IOP: provides new indicators for corneal specialties and glaucoma management. Ocular Response Analyzer White Paper. Available at: <http://www.ocularrespons>.
57. Brown KE, Congdon NG. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006; 17:338-343.
58. Iordanidou V, Hamard P, Gendron G, Labbe A, Raphael M, Baudouin C. Modifications in corneal biomechanics and intraocular pressure after deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2010; 19:252-256.
59. Sun L, Shen M, Wang J, Fang A, Xu A, Fang H, et al. Recovery of corneal hysteresis after reduction of intraocular pressure in chronic primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:1061-1066.
60. Susanna CN, Diniz-Filho A, Daga FB, Susanna BN, Zhu F, Ogata NG, et al. A Prospective Longitudinal Study to Investigate Corneal Hysteresis as a Risk Factor for Predicting Development of Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2018; 9394:30553-30556
61. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, Kuang TM, Zangwill LM, Weinreb RN. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013; 120:1533-1540
62. De Moraes CV, Hill V, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma* 2012; 21:209-213
63. Hyun Joo Lee, Roo Min Jun, Min Sun Cho, Kyu-Ryong Choi. Comparison of the ocular surface changes following the use of two different prostaglandin F2a analogues containing benzalkonium chloride or PQ in rabbit eyes. *CutanOcul Toxicol* 2015; 34:195-202
64. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, PQ-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther.* 2010; 27:837-845

65. Figus M, Nardi M, Piaggi P, Sartini M, Guidi G, Martini L, et al. Bimatoprost 0,01% vs Bimatoprost 0,03%: a 12- month prospective trial of clinical and in vivo confocal microscopy in glaucoma patients. *Eye (Lond)*. 2014; 28:422-429
66. Ayala M, Chen E. Measuring corneal hysteresis: threshold estimation of the wavefrom score from the Ocular Response Analyzer. *Cornea*. 2012; 250:1803-1806

