

T.C.
TRABZON VALİLİĞİ
NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİK ŞEFLİĞİ

**PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMLU HASTALARDA DORZOLAMİD-
TİMOLOL MALEAT İLE LATANOPROST-TİMOLOL MALEAT SABİT
KOMBİNASYONLARININ ETKİLERİNİN VE TEDAVİYE UYUMUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.İrfan UZUN

Trabzon, 2010

**T.C.
TRABZON VALİLİĞİ
NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİK ŞEFLİĞİ**

**PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMLU HASTALARDA
DORZOLAMİD-TİMOLOL MALEAT İLE
LATANOPROST-TİMOLOL MALEAT SABİT
KOMBİNASYONLARININ ETKİLERİNİN VE
TEDAVİYE UYUMUN KARŞILAŞTIRILMASI**

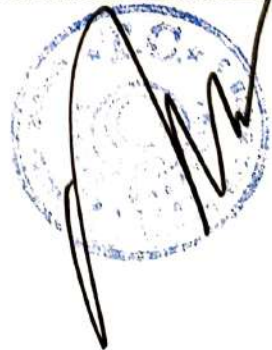
UZMANLIK TEZİ

Dr.İrfan UZUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kubilay ÇETİNKAYA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Trabzon, 2010



TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince bilgi, fikir ve deneyimleri ile bana yol gösteren, eğitimim süresince iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren değerli hocam Prof. Dr. Kubilay ÇETİNKAYA' ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Birlikte uzmanlık eğitimi yapmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde çalışan uzman doktorlarımıza, hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda desteklerini yanımda hissettiğim annem ve babama, beni sürekli destekleyen eşim Başak' a sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

Dr.İrfan UZUN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
Şekiller Dizini.....	v
Çizelgeler Dizini.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Glokom Sınıflaması	3
2.2. Primer Açık Açılı Glokom	5
2.2.1. PAAG' da Risk Faktörleri	6
2.2.2. PAAG Fizyopatolojisi	11
2.2.3. PAAG' da Tanı Yöntemleri	12
2.2.4. PAAG' da Klinik Belirti ve Bulgular	33
2.2.5. PAAG' da Ayırıcı Tanı	34
2.2.6. PAAG' da Tedavi	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM	49
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA.....	72
6. SONUÇLAR.....	80
7. ÖZET.....	82
8. ABSTRACT.....	83
9. KAYNAKLAR.....	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

PAAG	Primer açık açılı glokom
NTG	Normal tansiyonlu glokom
OH	Oküler hipertansiyon
SAAG	Sekonder açık açılı glokom
SAK	Sekonder açılı kapanması
GİB	Göz içi basıncı
OSB	Optik sinir başı
OKT	Optikal koherens tomografi
RSLT	Retina sinir lifi tabakası
C/D	Cup/Disk Oranı
NR	Nöroretinal rim
DKT	Dinamik Kontur Tonometre
ONG	Oküler Nabız Genişliği
Q	Quality
GAT	Goldmann Aplanasyon Tonometrisi
NKT	Nonkontakt tonometre
SKK	Santral kornea kalınlığı
GA	Görme alanı
MD	Mean deviasyon (ortalama sapma)
sLV	Loss variance
KAI	Karbonik anhidraz inhibitörleri
LTSK	Latanoprost-timolol sabit kombinasyonu
DTSK	Dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.2.3.1.	DKT	13
2.2.3.2.	DKT' nin 1.2 mm' lik basınç sensörü	14
2.2.3.3.	DKT' nin konturlu basınca hassas ucu	14
2.2.3.4.	Spaeth gonyoskopi derecelendirme sistemi	17
2.2.3.5.	OKT' nin şematik yapısı	25
2.2.6.1.	"Kimler tedavi edilmeli" grafiği	35
4.1.	İlaçlara göre GİB dağılımı	54
4.2.	GİB' nın gün içi (diurnal) dalgalanma dağılımı	55
4.3.	LTSK grubunun sağ göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	62
4.4.	LTSK grubunun sol göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	63
4.5.	DTSK grubunun sağ göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	63
4.6.	DTSK grubunun sol göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	64
4.7.	LTSK ve DTSK gruplarının MD dağılımı	65
4.8.	LTSK ve DTSK gruplarının SLV dağılımı	66

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.2.1. Yurdumuzda Glokom Türlerinin Dağılımı	6
3.1. Çalışma protokolü	51
4.1. LTSK ve DTSK gruplarının demografik verileri	52
4.2. İlaçlara göre GİB dağılımı	53
4.3. GİB' nın gün içi (diurnal) dalgalanma dağılımı	55
4.4. LTSK ve DTSK gruplarının genel ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	56
4.5. LTSK ve DTSK gruplarının temporal süperior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	57
4.6. LTSK ve DTSK gruplarının nasal süperior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	58
4.7. LTSK ve DTSK gruplarının nasal ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	59
4.8. LTSK ve DTSK gruplarının nasal inferior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	60
4.9. LTSK ve DTSK gruplarının temporal inferior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	61
4.10. LTSK ve DTSK gruplarının temporal ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı	62
4.11. LTSK ve DTSK gruplarının MD dağılımı	65
4.12. LTSK ve DTSK gruplarının sLV dağılımı	66
4.13. Başlangıç LTSK ve DTSK gruplarının ilaç yan etkilerinin karşılaştırılması	67
4.14. Altıncı ay LTSK ve DTSK gruplarının ilaç yan etkilerinin karşılaştırılması	68
4.15. LTSK ve DTSK gruplarının kompliyans dağılımı	69

4.16. Başlangıç kompliance etkileyen faktörler	70
4.17. LTK ve DTK gruplarının adherence dağılımı	71

1. GİRİŞ

Primer açık açılı glokom (PAAG); açık ön kamara açısı ve 21 mmHg üzerinde göz içi basıncı (GİB) ile birlikte, optik sinir liflerinde edinsel kayıp ve görme alanında anormalliklerle karakterize, erişkinlerde görülen, kronik, bilateral, sıklıkla asimetrik bir optik nöropatidir (1).

Görme fonksiyonunu korumada etkisi kanıtlanmış tek seçenek GİB' nın düşürülmesidir. GİB' ndaki her 1 mmHg düşüşün glokom progresyonu riskini %10 azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (2).

Monoterapi ile kontrol altına alınamayan glokom hastalarında tedaviye genellikle ikinci bir antiglokomatöz ilaç eklenir. Birçok çalışmada hedef göz içi basıncına ulaşılabilmesi için çoğunlukla çoklu ilaç kullanımlarının gerekli olduğu gösterilmiştir (3,4).

Tedaviye uyum tedavi başarısını etkileyen temel noktalardandır. Çoklu ilaç kullanımları ve komplike tarifler tedaviye uyumu azaltmaktadır (5). Hastalar ilaçlarını eksik ya da fazla kullanabilmektedirler. Özellikle benzalkonyum klorid olmak üzere kullanılan prezervan maddelerin, ilerde glokom cerrahisini bile tehlikeye sokabilecek düzeyde toksik etkileri gösterilmiştir (6).

Sabit kombinasyonların kullanımı daha konforlu olmakta, hasta uyumu ve çoklu tedavi etkinliği artmakta, prezervan maddelere bağlı yan etkiler azalmaktadır.

Göz içi basıncını düşürücü etkilerini; prostaglandin analogları üveoskleral dışa akımı artırarak, beta blokerler ve karbonik anhidraz inhibitörleri ise hümör aköz yapımını azaltarak gösterirler.

İlk sabit kombine ilaç, % 2' lik dorzolamid (karbonik anhidraz inhibitörü) ve % 0.5' lik timolol maleat (non-selektif beta bloker) kombinasyonudur. Etkin GİB düşüşü sağlamak ve gün içi basınç dalgalanmalarını da kontrol edebilmektedir.

Diğer bir sabit kombinasyon ilaç ise % 0.005' lik latanoprost (prostaglandin analogu) ve % 0.5' lik timolol maleat içeren kombinasyondur. GİB' nı etkin bir şekilde azaltmakta ve gün içi basınç dalgalanmalarını da kontrol altında tutmaktadır.

Glokom tanısında ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde görme alanı ölçümü en güvenilir yöntemdir.

Optikal koherens tomografi (OKT) retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizi yapabilen bir cihazdır. Çalışmalarda glokomlu ve normal gözleri birbirinden ayırt edebildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda PAAG' lu hastalarda dorzolamid-timolol maleat ile latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonlarının; göz içi basıncı ve göz içi basıncının gün içi dalgalanması üzerine olan etkisini, bu ilaçların yan etkilerini, görme alanı ve retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki değişimleri karşılaştırmayı ve tedaviye hasta uyumunu değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Glokom optik sinir başında ilerleyici ekskavasyon (çukurlaşma) ve atrofi, geri dönüşümsüz retina ganglion hücre hasarı ve görme alanı defektleri ile karakterize bir grup optik nöropati için kullanılan ortak tanımlamadır.

Önemli bir toplumsal sağlık problemi olan glokom tüm dünyadaki körlüklerin de ikinci sebebidir (7).

Glokomu ileri evrede olmayan olgular dahi günlük işler, sosyal aktiviteler ve araba kullanmada zorluklar yaşayabilmektedir. Glokom hastalığında ortaya çıkan periferik görme alanı, steropsis ve kontrast sensitivite kayıpları hastanın yaşantısında önemli zorluklara sebep olmaktadır. Glokomda ortaya çıkan görsel zayıflık iyi derecede santral görmesi olan olgularda bile trafik kazaları ve düşmelere neden olmaktadır (8).

2.1 Glokom Sınıflaması

Glokomlar genellikle göz içi basıncının yükselmesine neden olabilecek başka faktörlerin varlığına göre primer ya da sekonder, iridokorneal açının durumuna göre açık açılı ya da kapalı açılı, glokomun başlangıç yaşına göre konjenital, çocukluk çağı ya da erişkin glokomu veya GİB' nin yüksekliğine göre yüksek basınçlı ya da normal basınçlı olarak sınıflandırılabilir.

Avrupa Glokom Cemiyeti' nin 2008 yılında yayınladığı rehberde glokom sınıflaması şu şekilde yapılmıştır (9):

A. PRİMER KONJENİTAL GLOKOMLAR

1. Primer Konjenital Glokom
2. Glokom ile ilişkili Konjenital Anormallikler
 - a. Goniodisgenezi (Axenfeld-Rieger Sendromu, Peter's Anomalisi)
 - b. Sturge-Weber Sendromu
 - c. Aniridi
 - d. Nörofibromatozis
 - e. Marfan Sendromu
 - f. Pierre's Robin Sendromu
 - g. Homosistinüri
 - h. Lowe Sendromu

- i. Mikrosferofaki
- j. Mikrokornea
- k. Rubella
- l. Kromozomal Anomaliler
- m. Geniş Başparmak Sendromu
- n. Persistan Hiperplastik Primer Vitreus

B. PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMLAR

- 1. Primer Jüvenil Glokom
- 2. Primer Açık Açılı Glokom/Yüksek Tansiyonlu Glokom
- 3. Primer Açık Açılı Glokom/Normal Tansiyonlu Glokom (NTG)
- 4. Primer Açık Açılı Glokom Şüphesi
- 5. Oküler Hipertansiyon (OH)

C. SEKONDER AÇIK AÇILI GLOKOMLAR (SAAG)

- 1. Oküler Hastalıktan Kaynaklanan SAAG' lar
 - a. Eksfoliyatif Glokom
 - b. Pigmenter Glokom
 - c. Lense Bağlı SAAG (Fakolitik Glokom, Lens Partiküllerine Bağlı Glokom, Fakoanafilaktik Glokom)
 - d. İntraoküler Hemoraji ile İlişkili Glokom
 - e. Üveitik Glokom
 - f. İntraoküler Tümörlere Bağlı Glokom
 - g. Retina Dekolmanı ile Bağlantılı Glokom
 - h. Oküler Travmaya Bağlı Açık Açılı Glokom
- 2. İyatrojenik SAAG' lar
 - a. Kortikosteroid Tedavisine Bağlı Glokom
 - b. Oküler Cerrahi ve Lasere Bağlı SAAG
- 3. Ekstrabulber Koşulların Neden Olduğu SAAG' lar
 - a. Episkleral Venöz Basıncıdaki Artışın Neden Olduğu Glokom

D. PRİMER AÇI KAPANMASI

- 1. Primer Açı Kapanması
 - a. Akut Açı Kapanması
 - b. İntermittan Açı Kapanması

- c. Kronik Açık Kapanması
- d. Post Akut Açık Kapanması Atağı

2. Kapanabilir Açık

E. SEKONDER AÇIK KAPANMASI (SAK)

1. Pupiller Bloklü SAK

2. Pupiller Bloksuz, Öne "Çekme" Mekanizmalı SAK (Neovasküler Glokom, İridokorneal Endotelial Sendrom, Enflamatuvar Membran)

3. Pupiller Bloksuz, Arkadan "İtme" Mekanizmalı SAK

a. Aköz Yanlış Yönlenme (Siliyer Blok ya da Malign) Glokomu

b. İris ve Siliyer Cisim Kistleri, İntraoküler Tümörler

c. Vitreus Kavitesine Verilmiş Silikon Yağ ya da Gaz

d. Aşağıdaki Nedenlere Bağlı Uveal Efüzyon

i. Sklerit, Üveit ve HIV Enfeksiyonundakine Benzer Enflamasyon

ii. Koroid Venöz Basıncında Artış

iii. Tümör

e. Prematür Retinopatisi (evre V)

f. Sekonder Glokom ile İlişkilendirilebilen Konjenital Anormallikler

2.2 Primer Açık Açılı Glokom

Primer açık açılı glokom; açık ön kamara açısı ve 21 mmHg üzerinde göz içi basıncı ile birlikte, optik sinir liflerinde edinsel kayıp ve görme alanında anormalliklerle karakterize, erişkinlerde görülen, kronik, bilateral, sıklıkla asimetrik bir optik nöropatidir (1).

Primer açık açılı glokom, 40 yaş üzerinde genel nüfusta, yaklaşık her 100 kişiden birini etkileyecek şekilde en yaygın görülen glokom türüdür. Her iki cinsi eşit oranda etkiler (10). PAAG' un sıklığı yaşla birlikte artar. Altmış yaş üstünde PAAG riski 7 kat daha fazladır (11).

Epidemiyolojik çalışmalara göre beyaz erişkinlerde PAAG prevalansı % 1-2 iken, siyahlarda PAAG prevalansı 4 kat daha yüksektir(% 4,2-8,8). Afrika kökenli Amerikalılarda ise PAAG prevalansı % 5,2' dir (12).

Yurdumuzda çok merkezli yapılan çalışmaların ortalamasına göre çeşitli glokom türlerinin dağılımı çizelge 2.2.1' de görüldüğü gibidir (11).

Çizelge 2.2.1: Yurdumuzda glokom türlerinin dağılımı

GLOKOM TÜRÜ	YÜZDE
Primer açık açılı glokom	% 46,61
Psödoeksfolyatif glokom	% 15,6
Normal basınçlı glokom	% 10,14
Primer aç kapanması glokomu	% 6,06
Oküler hipertansiyon	% 6,29
Neovasküler glokom	% 2,83
Oküler inflamasyona eşlik eden glokom	% 2,47
Afakik ve psödoafakik glokom	% 3,61
Lense bağlı glokom	% 1,48
Travmatik glokom	% 1,36
Pigmenter glokom	% 0,91
Primer konjenital glokom	% 0,92
Göz içi tümörlerine bağlı glokom	% 0,74
Diğer glokomlar	% 0,98

2.2.1 PAAG' da Risk Faktörleri

Hastalığın sebebi çok faktörlü olup ancak kısmen anlaşılmıştır. Bunları vasküler ve vasküler olmayan risk faktörleri olarak sınıflamak mümkündür.

1. Vasküler Olmayan Risk Faktörleri:

a.Göz İçi Basıncı ve Günlük Göz İçi Basıncı Değişimi :

Artmış GİB, glokomun insidans ve prevelans artışıyla ilişkilidir(13). GİB, oluşan tüm hasarın tek sorumlusu olmamakla birlikte, en önemli ve şu anki bilgilerimiz dahilinde tedavi edilebilir tek risk faktörüdür. Hangi değerdeki yüksekliğin nasıl etki ettiği de tüm açıklığı ile bilinmemektedir. Ancak optik disk ve sinir liflerinin iskemisi, akson üzerine olan direkt mekanik baskı, lokal toksisite veya bunların kombinasyonunun etkili olduğu ifade edilmektedir(14).

Normal popülasyonda GİB dağılımı bir çan eğrisi oluşturmaktadır ve sınırları 10-20 mmHg' lık değerler çizmektedir. Bu sınırların dışındaki GİB

değerlerinin normal olma olasılığı azalmaktadır. Sağ ve sol GİB normalde benzerdir. Her iki göz arasında 4 mmHg'lık fark normal bireylerin ancak % 4'ünde görülmektedir (15).

GİB 40 yaşına kadar ırk ve seks gözetmeksizin sabit iken 40 yaşından sonra ırka bağlı olarak artar (siyah ırk) veya azalır (Japonlar), ancak kadınlarda daha yüksek değerlerdedir. Çok daha yaşlılarda düşme eğilimindedir ve birçok çalışmada bu erkeklerde daha belirgindir (14).

Göz içi basıncını; göze ait olaylar, sistemik faktörler ve kişisel-çevresel faktörler etkilemektedir.

Göze ait faktörler; miyopi, inflamasyon, cerrahi, travma ve sıkı göz kapamadır.

Sistemik faktörler; hormonlar (kortikosteroidler, DM), egzersiz, sistemik ilaçlar, obezite, nöral uyarılar ve kan basıncıdır.

Kişisel ve çevresel faktörler; mevsimler (kış aylarında daha yüksektir), heredite, irksal özellikler, cinsiyet (kadınlarda 40 yaş üstünde GİB daha yüksek, 40 yaş altında gruplar arasında fark yoktur), yaşıdır (15).

Postural değişiklikler de farklılık yaratır. Yatmak veya başaşağı olma halinde belirgin GİB yüksekliği oluşur ki bu episkleral venöz basınç artışına bağlıdır.

Egzersiz sonrası GİB düşmektedir. Bunun kan pH düşüklüğü ve/veya serum osmolaritesindeki artışa bağlı olduğu ileri sürülmekle birlikte tam olarak aydınlatılamamıştır. Dickerman ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada halter kaldırma sırasında GİB'nin çok yükseklerle çıktığını tesbit etmişlerdir. Bu bize hastaların GİB ölçümü sırasında biyomikroskoba yetişmek için efor kullanmaları halinde suni olarak basınçlarının artacağını göstermektedir (14).

Alkol alımı, GİB'nda geçici bir düşme yapar. Yüksek GİB'na neden olduğuna dair yayınlar da vardır. Kafein, GİB'nda geçici bir yükselme yapabilir (16).

GİB'ndaki günlük değişim ilk kez 1898'de Sidler-Huguenin tarafından tarif edilmiştir. GİB bu fizyolojik ritm gün içinde kardiak ve solunum aktivitesine göre saniyeler içinde veya menstruel siklusa göre aylar içinde değişebilmektedir.

Günlük GİB değişimi 3-6 mmHg arasında tespit edilmiştir. GİB genellikle sabahları daha yüksek olmaktadır. Bu dalgalanmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak plazma kortizol düzeyinin bunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak her bireyde günlük değişim aynı olmayabilir. Bazı bireylerde GİB daha çok akşam üzeri-öğleden sonra yükselmektedir. Çalışmalar bunun dışında 2 farklı grup daha göstermiştir. Üçüncü grup akşam GİB yüksek olan grup ve 4. grup “düz” olarak isimlendirilen ve büyük değişimler göstermeyen gruptur (17).

Günlük GİB değişiminin 10 mmHg üzerinde olduğu kişilerde glokom ihtimali yüksek bulunmuştur. Gün içinde yapılan birkaç ölçüm ile diüurnal varyasyonu saptamak mümkün olmamaktadır. Bu amaç ile self-tonometriler kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında GİB’ nin en sık sabah saatlerinde yükseldiği, gece ise en düşük düzeye indiği görülmektedir. Glokom olan bireylerde bu varyasyonun çok daha abartılı olduğu ve gündüz çalışma saatlerinde GİB’ nda yükselmenin daha belirgin olduğu görülmüştür (17).

b. Yaş ve Irk:

Prevalans ve insidans oranları, glokomun yaşla arttığını ortaya koymaktadır (ortalama 2-4 kat). Aynı yaşlardaki kadın-erkek arasında glokom sıklığı açısından fark yoktur.

Afrikalılarda açık açılı glokom sıklığı beyazlara oranla yaklaşık 4 kat fazladır. Bu oran melez Afrikalılarda daha düşüktür. Çinlilerde açı kapanması glokomu sıklığı diğer ırklara göre fazladır(18).

c. Genetik ve Aile Öyküsü:

Glokomda genetik predispozisyonun mevcudiyeti ilk defa 1842’ de Benedict tarafından bildirilmiştir. Yapılan çeşitli araştırmalarda PAAG’ da basit mendelian genetik geçiş olmadığı bildirilmiş olmasına rağmen otozomal dominant ve otozomal resesif geçişlerde gösterilmiştir. Cinsiyete bağlı geçiş ise ileri derecede az bildirilmiştir. Moleküler biyoloji ve genetikteki gelişmelere bağlı olarak bugüne kadar PAAG da 6 lokus bildirilmiştir; GLC1A, GLC1B, GLC1C, GLC1D, GLC1E, GLC1F (14).

P53 gen-kodon 72’ nin prolin formu PAAG gelişimi için anlamlı risk faktörüdür (19).

Bazı PAAG' lularda TIGR (Trabecular meshwork induced glucocorticoid response) geninde mutasyon gösterilmiştir (20).

Aile öyküsü; PAAG' lu olguların %13' ünde ailede glokom öyküsü vardır. PAAG' lu olguların kardeşlerinde glokom gelişme riski 3.7 kat daha fazlayken, çocuklarında ve diğer akrabalarında bu risk daha düşüktür. PAAG olan kardeşlerde, olmayan kardeşlere göre GİB daha yüksek, diastolik kan basıncı-GİB farkı daha düşük ve miyopi daha sıktır. Glokomlu hastaların çocuklarında ve kardeşlerinde C/D (cup/disk) oranı geniştir (12).

d. Miyopi:

PAAG ile ilişkisine ait ilk yayın 1885'de, %19 luk miyopi oranı bildiren Gallenga' ya aittir(11). Mastropasqua ve ark. %17.2 glokom oranı bildirdikleri serilerinde, miyopik refraksiyon arttıkça glokom prevalansındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir (21).

Ko ve ark. Jüvenil PAAG' da, geç başlayan PAAG grubuna göre, miyopi derecesi daha fazla ve aksial uzunlukların daha çok olduğunu göstermişlerdir (22).

Miyopik hastaların emetrop hastalara göre daha sık göz kontrolünden geçmeleri nedeniyle daha sık olasılıkla erken glokom saptanması da mümkündür (11).

e. Endokrin Bozukluklar:

Framingham Eye Study ve Leske' nin çalışmalarına göre Diabetes mellitus (DM) prevalansı GİB 21 mmHg üzerinde olanlarda 2-3 misli daha fazla olduğunu göstermiştir. DM da glokom insidansı ise %5.5 olarak ifade edilmektedir (14).

Klein ve ark. glokomun 10 yıllık insidansını, DM' un erken başladığı kişilerde % 3.7, geç başlayan ve insülin kullanmayanlarda % 6.9, insülin kullananlardaysa % 11.8 olarak saptamışlardır(23).

Kırkbeş yaştan önce doğal nedenlerle menapoza girenlerde PAAG sıklığı fazladır(24). Hormon replasman tedavisinin menapozdaki kadınlarda GİB' nı anlamlı derecede düşürücü etkisini Sator ve ark. göstermişlerdir. Centanni ve ark. ait çalışmaya göre subklinik hipotiroid olgularında da GİB normal olgulara göre daha yüksek seviyelerde olup erken dönemde L-throxine tedavisi ile tamamen normale dönmektedir (14).

Kortikosteroidler trabeküler ağ hücrelerindeki steroid reseptörlerini aktive ederler. Bu aktivasyon ekstrasellüler matrikste değişikliğe yol açar. Schlemm kanalı endotelinin iç duvarı altına anormal ekstrasellüler materyal birikimi aközün dışı akım direncini artırarak GİB' nı artırabilir. Oral kortikosteroidlere nispeten topikal kortikosteroidlerle PAAG riski daha fazladır. Oral kortikosteroidler ile aylar yıllar süren bir tedavi sonrası oküler hipertansiyon gelişir. Topikal tedaviyle haftalar sonra GİB artabilmektedir(11).

f. Diyet:

Hayreh ve ark yapmış oldukları çalışmada aterojenik diyet almış yaşlı maymunların genç ve normal beslenenlere göre daha yüksek GİB' na sahip oldukları ifade etmişlerdir (14).

g. Optik Sinir Başı (OSB) Hassasiyeti:

İlk muayenede belirlenen 0.5' den daha büyük olan C/D oranı daha sonradan gelişebilecek glokom için bir risk faktörüdür. Nöroretinal rimdeki incelme de glokom için bir risk faktörüdür (12).

OSB'nin kan akımında bir otoregülasyon mekanizması söz konusudur. Sistemik kan basıncı ve GİB değişikliklerine bağlı olarak otoregülasyon mekanizmasındaki bozukluklar optik sinir başını iskemiye karşı hassas hale getirecektir (14).

h. Retina Ganglion Hücrelerinin Hassasiyeti:

Travma ve iskemiye bağlı olarak ve glokom olgularında ekstra sellüler ortama çıkan ve bir nörotransmitter olan glutamat retina ganglion hücrelerinde apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (14).

2. Vasküler Risk Faktörleri:

a. Sistemik Faktörler:

i. Hemodinamik Değişiklikler:

Sistemik kan basıncına, GİB yüksekliğine ve aynı zamanda kanın özelliklerine bağlı olarak meydana gelir. 60 yaşın altında ve sistemik hipertansiyon olan olgularda glokom sıklığı normal topluma oranla daha azdır. Çünkü bu olguların diastolik kan basınçları da oldukça yüksektir ve geceleri

düşmez. Ama 70 yaş üzerindeki olgularda glokom hasarı daha sık görülür. Çünkü gençlerde hipertansiyon optik sinir başında kan akımını arttırmasına karşın ileri yaşlarda hipertansiyon damarlarda sekonder değişimlere yol açarak kan akımına engel olur ve optik sinir başı iyi beslenemez. Kronik hipertansiyon, optik sinir başındaki otoregülasyonu da bozar. Diastolik kan basıncı düştüğü zaman optik sinir perfüzyonu bozulur ve sinir başı hasarı oluşur. Düşük perfüzyon basıncına sahip olan kişilerde glokom hasarı daha sıktır. Eğer diastolik perfüzyon basıncı 30-40 mmHg altında ise bu olgularda glokom yaklaşık 6 kat daha fazladır. Özellikle geceleri diastolik kan basıncının düştüğü durumlarda glokom hasarı riski artar (18).

Hamard ve ark. PAAG' da eritrosit agregasyonu ve kan vizkozitesinde artış, sonuç olarak kan hızında azalma saptamışlardır (25).

Ciddi anemi de optik sinir başının oksijenasyonunu azalttığı için bir risk faktörüdür (11).

ii. Vazospazm:

Sigara içimi gibi vazospazma sebep olan durumlar veya migren gibi vazospazm ile karakteristik hastalıklar; OSB kanlanmasının yetersizliğine, glokomatöz hasara veya mevcut hasarın artmasına sebep olabilirler (14).

b. Lokal Faktörler:

Lokal vasküler risk faktörleri olarak kabul edilen disk hemorajileri, peripapiller atrofi, koroideal skleroz ve lokal peripapiller vazokonstriksiyon kalitatif olarak değerlendirilmektedir. Yapılan çalışmalara göre disk hemorajili gözlerdeki progresyon, olmayanlara göre 3-4 misli daha fazladır (14). Disk hemorajisi bir mikroinfarktüs olup OSB iskemisinden gelişir (12).

2.2.2. PAAG Fiziopatolojisi

GİB yükselmesi hüner aközün yapımı ile dışa akımı arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir. Aköz hipersekresyon bir kısım olguda olmakla birlikte, PAAG' da GİB yükselmesinin asıl nedeninin aköz dışa akımındaki azalmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir. Aköz dışa akımı iki ayrı yolla oluşmaktadır. Konvansiyonel yol olan trabeküler ağ- Schlemm kanalı yolu en yüksek oranda dışa akımı sağlarken, yapılmış olan çalışmalara göre uveoskleral

yol ise genç yetişkinlerde %36, iken 60 yaş ve üstünde ise %4-14 oranında dışa akım sağlamaktadır.

Grant ile Peterson ve ark. çalışmalarına göre PAAG' da dışa akıma karşı olan direncin ön kamara ile Schlemm kanalı lümeni arasında bulunduğu kabul edilmektedir. Muhtemelen jukstakanaliküler bölge olduğu düşünülmektedir. Grant enükleasyon yapılmış normal gözlerdeki çalışmasında, tüm trabeküler ağ çizildiği zaman dışa akım direncinde %75 azalma olduğunu göstermiştir.

PAAG fizyopatolojisinde progressif optik nöropatinin gelişim mekanizması da önemli bir unsurdur. Progressif optik nöropati, optik sinir atrofisi ve optik sinir başı çukurlaşmasını içerir. Çukurlaşma; lamina kribrozada arkaya doğru çanaklaşma, laminer kanallarda uzama ve nöroretinal kenarda ganglion hücre aksonlarında kayıp ile birlikte. Lamina kribroza, yoğun olan aksonların etrafını sarak destekleyen rigid bir yapıya sahiptir. Glokomun erken döneminde basınç altında olan lamina tabakaları hastalığın ilerlemiş döneminde üst üste yığılarak birbirlerine yapışır ve çanaklaşır. Histolojik olarak aksonların, damarların ve glial hücrelerin kaybı söz konusudur. Glial hücre atrofisi sekonder bir fenomen olup ilerlemiş glokomatöz optik atrofiye rağmen bazı glial hücrelerin mevcudiyeti de saptanmıştır. Kapiller kaybının diskde ve peripapiller retinada selektif olduğu ve akson kaybı ile orantılı olduğunu ifade eden araştırmacılar da vardır.

Progressif optik nöropatiye mekanik nedenlerin mi, yoksa iskeminin mi sebep olduğu tartışması halen devam etmektedir. Her iki nedenin de ayrı ayrı veya birarada etkili olduğu olgulardan bahsetmek mümkündür. Hastalık genetik hassasiyet, mekanik güçler, iskemi, nörotrofik faktörlerin eksikliği veya nörotoksisitenin etkili olduğu çok faktörlü olarak kabul görmektedir (12, 14).

2.2.3. PAAG' da Tanı Yöntemleri

A)Göz İçi Basıncı Ölçümü ve Pascal Tonometresi

GİB ölçümü olguların tanı ve takibinde önemli bir role sahiptir. Bu nedenle GİB' nın doğru ve güvenilir ölçümü gittikçe önem kazanmıştır.

Tonometreler şu şekilde sınıflandırılır:

1. İnvazif Cihazlar
2. Noninvazif cihazlar

A. Göze temas edenler

-Statik

i. İndentasyon Tonometreleri (Schiotz Tonometresi)

ii. Aplanasyon Tonometreleri (Goldmann, Perkins, Mackay-Marg, Tono-Pen, Pnömotonometre)

- Dinamik Cihazlar (Pascal Dinamik Kontur Tonometre)

B. Göze Temas etmeyenler (Nonkontakt Tonometreler)

Korneal indentasyon ve aplanasyon yöntemiyle yapılan GİB ölçümleri kornea özelliklerine bağlıdır.

Pascal Dinamik Kontur Tonometre (DKT)

DKT (Şekil 2.2.3.1), gözün deformasyonuna neden olmadan GİB ölçümü yapılmasını sağlayan bir yöntemdir. Kornea özelliklerinden bağımsız GİB ölçümü yapmak için yapılmıştır. DKT, sensitif tonometre tipi ile kornea yüzeyi arasındaki arabirimde GİB ölçümü yapar. DKT ucu kornea merkezine değeri ve korneanın iç ve dışında basınç eşitliği sağlayacak şekilde hafifçe korneanın kendi konkav kurvatürünün şeklini almaya yönelir. Basınç sensörü, 1.2 mm genişliğindedir, GİB' nı ölçer (Şekil 2.2.3.2).

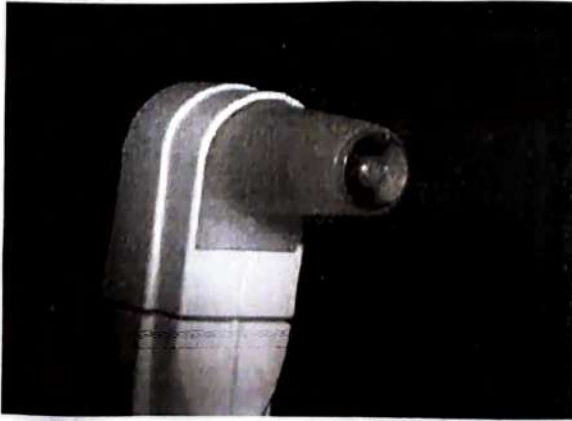


Şekil 2.2.3.1: DKT



Şekil 2.2.3.2: DKT' nin 1.2 mm' lik basınç sensörü

DKT, biyomikroskopun optik aksına yerleştirildiğinde kullanıcıya kornea ve tonometre ucu arasında bir temas yüzeyi sağlar. Konturlu bir temas yüzeyi olan transparan bir basınca hassas uç (Şekil 2.2.3.3), hastanın korneasına temas eder. Piezo-elektrik basınç algılayıcısı bir elektriksel sinyal oluşturur ve bu ekranda GİB olarak görülür. Ölçüm yapılırken uygun temasın sağlandığını gösteren bir ses duyulur. Uygun bir ölçüm için sesin yaklaşık 5 saniye süresince duyulması gerekmektedir. Daha sonra tonometre geri çekilir ve ölçüm dijital ekrandan okunur (26).



Şekil 2.2.3.3: DKT' nin konturlu basınca hassas ucu

DKT' de, GİB ve oküler nabız genişliği (ONG) nümerik olarak dijital ekranda görülebilir. Ayrıca ölçümün güvenilirliğini gösteren Q (quality) değeri 1 ve 5 arasında olmak üzere ekranda görülmektedir. Q değerinin '1' olması güvenilirliğin çok yüksek olduğunu gösterirken '5' değerine yaklaşıldıkça güvenilirliğin düştüğü anlaşılmaktadır.

DKT' de görülen GİB değeri diastol sırasındaki GİB değerini ifade etmektedir. Diastolik ve sistolik GİB arasındaki fark ise ONG olarak ekranda görülür. ONG değeri, sağlıklı gözlerde 1.5-3 mmHg gözleri arasına yakındır. Daha elastik kornealarda, yüksek oküler perfüzyonu olanlarda, yüksek sistemik kan basıncı olanlarda daha yüksek olabilir. Daha sıkı kornealar ve azalmış perfüzyonda ONG 1.5 mmHg' nın altına inebilmektedir (26).

Kornea kalınlığındaki değişimlerin, doğru GİB elde edilmesini etkilediği çok iyi bilinmektedir. DKT' nin korneanın yapısal özelliklerinden bağımsız ölçüm yaptığı, Goldman aplanasyon tonometrisinin (GAT) ise kornea kalınlığından ve diğer kornea özelliklerinden etkilendiği bulunmuştur(27).

Nonkontakt tonometre (NKT) ve DKT ile elde edilen GİB ölçümlerinin PAAG veya OHT hastalarında birbirlerinin yerine kullanılmasının uygun olmadığı belirlendiği bir çalışmada, DKT' nin santral kornea kalınlığından (SKK) etkilenmediği için bu hastaların tanı ve takibinde daha güvenli olabileceği belirtilmiştir(28).

Erdurmuş ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında da, DKT ile yapılan GİB ölçümlerine SKK, korneal kurvatür ve aksiyel uzunluk değerlerinin etkileri incelenmiştir. DKT ile yapılan GİB ölçümlerinin korneanın biyomekanik parametrelerinden etkilenmediği sonucuna varılmıştır(29).

Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise DKT ile elde edilen GİB değerleri diğer ölçüm metodlarından daha yüksek olup, GAT, NKT ve DKT yöntemlerinin SKK' ndan etkilenebildikleri, Tonopen'in ise etkilenmediği bulunmuştur(30).

Aykan ve arkadaşlarının çalışmasında DKT ile yapılan gözlemci içi tekrarlayan GİB ve ONG ölçümlerinin uyumluluğu yüksek bulunmuştur. DKT ölçümleri SKK değerlerinden etkilenmektedir(31).

Kotecha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, GAT yönteminin DKT' ye göre SKK' ndan daha fazla etkilendiği tespit edilmiştir. Artan yaşın da GAT yöntemini DKT' ye göre daha fazla etkilediği ve bu etkinin yaşla beraber artan kornea gerginliğine bağlı olduğu belirtilmiştir. Yaşlılığın da SKK' na ek olarak GIB' nın yanlış ölçümüne neden olabileceği sonucuna varılmıştır (32).

B) Gonyoskopi

Gonyoskopi ile, irisin yapışma seviyesi, periferik iris görünümü, ön kamara açısı genişliği, trabeküler pigmentasyonun düzeyi ve iridotrabeküler ilişkiler incelenebilmektedir. Ayrıca glokomun sınıflanması, uygun tedavinin seçilmesi ve prognoz için gonyoskopiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Ön kamara açısının incelenmesinde iki esas yöntem vardır.

a. Direkt gonyoskopi: Koeppe veya benzeri bir lens ile ön kamara açısı, herhangi bir ayna yansıtmasına gerek kalmadan direkt olarak izlenebilir.

b. İndirekt gonyoskopi: Bu yöntemde açı incelenmesi, bir lens içine yerleştirilmiş ayna yardımı ile sağlanır. En sık kullanılanları Goldmann tek aynalı, Goldmann 4 aynalı, Zeiss 4 aynalı, Posner 4 aynalı lensleridir.

Ön kamara açısı elemanları; iris kökünden öne doğru sayacak olursak, silier cisim, skleral mahmuz, trabeküler ağ, Schwalbe çizgisidir.

Dinamik Çökertme Gonyoskopisi: Açı elemanlarının tam olarak izlenemediği olgularda yapılması gereken bir muayene yöntemidir. Bu yöntemde, arka yüzey eğrilik çapı 7.7 mm olan 4 aynalı lensler kullanılır. Lens ile korneaya bir miktar bası uygulanır. Böylece aköz hümör arkaya itilir. Açıda pozisyonel olarak iris ile trabeküler sistem arasında bir temas var ise bu durum düzelecek ve açı elemanlarının tamamı izlenebilecektir. Bir gonyosineşi var ise, çökertme ile açıda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Pupiller blok varsa, iris periferde daha konkav bir hale gelecektir. Plato iris durumunda, iris konkavitesi periferde devam etmeyecektir. Lense bağlı bir durumda ise, iris periferde çok az bir açılma gösterecektir.

Açı derecelendirmesi için kullanılan en yaygın sınıflama Spaeth sistemidir (Şekil 2.2.3.4). Bu yöntemde, açı ile ilgili tüm parametreleri değerlendirmek mümkün olmaktadır. İris kökünün yapışma şekli, ön kamara açısının

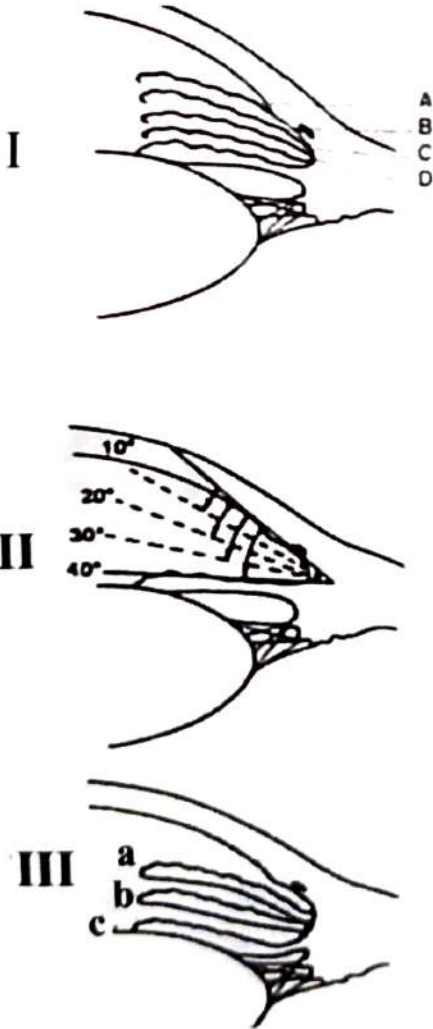
matematiksel genişlik derecesi ve perifer iris şekli detaylı olarak saptanıp kaydedilebilmektedir (33-35).

I: İris kökü yapışması

- A. Schwalbe hattı önü
- B. Schwalbe hattı arkası
- C. Sklera mahmuzu üzeri
- D. Sklera mahmuzu arkası
- E. 1 mm' den fazla siliyer cisim görülebilir.

II: Açının derecelendirilmesi; 10° ve 20° dar, 30° ile 40° geniş

III: Periferik iris şekli; a. Dik b. Normal (flat) c. .Kural dışı



Şekil 2.2.3.4 : Spaeth gonyoskopi derecelendirme sistemi (33)

C) Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifi İnceleme Yöntemleri

Optik disk, glokomun değerlendirilmesi açısından en önemli bölgedir. Optik diskte oluşacak glokomatöz değişiklikleri izlemek ve normal diski glokomlu diskten ayırtedebilmek için kullanılan yöntemler şunlardır (36):

A- Oftalmoskopik Muayene

- Direkt Oftalmoskopi
- indirekt Oftalmoskopi

B- Optik Disk Fotografisi

- Non-Stereoskopik Fotografi
- Stereoskopik Fotografi

C- Fotogrammetri-Planimetik Ölçümler

D- Optik Sinir Başının Bilgisayarlı Analizi

Optik Sinir Başı Analizörleri

- i- Topcon IMAGInet
- ii- Humphrey Retinal Analizör
- iii- Rodenstock Optik Sinir Başı Analizörü
- iv- Glaucoma-Scope

Konfokal Tarayıcı Laser Oftalmoskopi Prensibi ile Çalışan Cihazlar

- i- Heidelberg Retina Tomografisi (HRT I ve HRT II)
- ii- Topografik Tarayıcı Sistem (Top SS)

Optikal Koherens Tomografi (OKT)

OKT 2 ve OKT 3 Versiyon (Glokom Analiz Paketi)

Retina Kalınlık Analizörü

Optik Disk Morfolojisini Belirleyen Değişkenler

1. Optik Disk Çapı: Disk büyüklüğü kişilerde farklılıklar gösterir.

Büyüklüğünün normal olmama şansı 1/7 dir. Optik disk alanı beyaz ırkta 0,8 ile 6,0 milimetrekare gibi geniş bir aralıktadır. Disk, ortalama normal büyüklüğünün standart sapmasının iki katı ve daha fazla büyükse makrodisk, daha küçükse mikrodisk adını alır. Makrodiskler, primer asemptomatik ve primer semptomatik makrodisk (optik pit, morning glory sendromu gibi) olabilir. Sekonder ya da

edinsel makrodiskler ise, doğumdan sonra disk çapının genişlemeye başladığı sekonder makroftalmus yaratan ileri miyopi ya da konjenital glokom gibi hastalıklarda görülür. Büyük optik diske sahip gözlerde küçük optik diske sahip gözlerle göre nöroretinal rim bölgesi daha geniş ve daha fazla optik sinir liflerine sahiptir. Ayrıca disk bölgesinde, milimetre kare başına sinir lifi sayısı daha az, lamina kribrozadaki delik sayısı, siliyoretinal arter sayısı, retinal fotoreseptor sayısı ve pigment epitel hücre sayısı daha fazladır. Bazı optik sinir hastalıkları küçük çaplı disklerde (optik drusen, pseudopapilla ödemi, non-arteritik iskemik papilla ödemi), bazıları ise büyük çaplılarda (optik pit, morning glory sendromu) yaygındır. PAAG, daha çok normal disk çapına sahip gözlerde görülür. Primer pigment dispersiyonlu ve pseudoeksfoliasyonlularda disk çapı normalden biraz küçüktür. Disk çapı, -5 ile +5 D arasında refraksiyon kusuru olanlarda normaldir. Daha yüksek miyoplarda disk çapı büyük, hipermetroplarda ise küçüktür(37, 40, 43, 46, 47).

Akar ve ark.'nın yaptığı çalışmada Türk toplumunun ortalama disk alanı, batılı ve doğulu toplumların değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Farklı göz yapısının yanı sıra, değişik çalışmalarda farklı aletlerle yapılan ölçümler, gözlemcilerin farklılığı ve hasta uyumunun da bu farklılıkların çıkmasında önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır(38).

2. Optik Disk Şekli: Optik disk vertikal çapı horizontale göre %10 daha uzundur. PAAG' da görme defekti ile optik disk şekli arasında korelasyon yoktur (37, 40).

3. Nöroretinal Rim (NR) Büyüklüğü: NR retinal sinir liflerinin uzantısıdır. Optik disk ve cup (optik çukurluk) büyüklüğüne bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Disk büyükse rim de büyüktür. Rim bölgesinin disk bölgesine oranı ile optik sinir çapı, sinir lifleri sayısı ve lamina kribrosa delik sayıları arasında pozitif korelasyon vardır. NR' deki sinir lifleri, retinadan geliş bölgelerine göre sıralanmışlardır (37, 43).

Yücel ve ark.'nın yaptığı çalışmada, normal popülasyonda, yaşlı grubun NR alanı, diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. NR alanı / disk alanı oranı ise; farklı yaş grupları arasında yüksek varyasyon göstermemesi ve

disk alanından bağımsız olması nedeniyle klinik kullanımda daha güvenilir bir parametre olarak görünmektedir sonucuna varılmıştır (39).

4. Nöroretinal Rim şekli: Normal gözlerde optik disk dikey oval, optik çukursa yatay oval şekle sahiptir. NR inferior disk bölgesinde en genişdir. Bunu sırayla superior, nazal ve temporal disk bölgesi izler. Bu durum “isnt” kuralı olarak isimlendirilir. Retinal arteriollerin çapı inferotemporal bölgede süperotemporal bölgeye oranla anlamlı derecede daha geniştir. Retina sinir lifi demetlerinin görülebilirliği inferotemporal bölgede süperotemporal bölgeye oranla daha belirgindir (37, 40, 43).

Foveola optik disk merkezinden $0,53 \pm 0,34$ mm inferiora yerleşmiştir. Lamina kribrozanın en büyük porları ve en az porlar arası destek dokusu inferior ve superiorda bulunmaktadır. NR foveola merkezinden geçen horizontal hattın altında üste göre daha dardır. Bu durum, görme alanının alt yarısında ışık hassasiyetinin daha fazla oluşunu açıklar (37, 40, 43).

NR diskin tüm kesimlerinde ve hastalığın evresine bağlı olarak bölgesel tercihlerle kayba uğrar. NR kaybı öncelikli olarak alt temporalden başlar, bunu üst temporal, horizontal temporal, alt nazal ve üst nazal kayıplar izler. Bu sıralama erken glokomatöz görme alanı (GA) defektlerinin üst nazal kadranda başlamasını ve alt temporal bölgede adacık kalması şeklinde GA defektlerinin ilerlemesini açıklar (37,40).

5. Optik Çukurluğun Optik Disk Alanına Göre Yapısı: Optik çukurluk, optik disk ve NR yapısına paralel olarak farklılıklar gösterir. Normalde, optik çukurluk horizontal çapı vertikale göre %7.7 oranında daha geniş olan oval yapıdadır. Makrodiske sahip olan gözlerde makro çukurluk söz konusu olur. Bu durum primer veya akkiz (sekonder) gelişebilir. Optik sinir hasarı olanlarda ya da konjenital glokoma bağlı olarak gelişmiş sekonder makroftalmuslu gözlerde makro çukurluk gelişmiş olabilir. Bunun aksine optik diski küçük olanlarda, normal çukurlaşma bile görülmeyebilir. Böylesi gözlerde glokom takibinde cup/disk oranı yanıltıcı olabilir. Normal görünen 0.2-0.3' lük oran içinde aslında glokomatöz “cupping” gelişmiş olabilir. Bunlarda peripapiller retina sinir lifleri kaybının takip edilmesi daha önceliklidir. Glokomlularda NR kaybına bağlı “optic cup” ilerleyici nitelikte, glokomatöz olmayanlarda ise ilerleyici değildir.

Glokomda “cup” taki büyümeyle eş zamanlı olarak derinleşme de gelişir. Çukurluğun artışı GİB artışına paraleldir ve glokom tiplerinde farklılıklar gösterir (37, 40).

6. Cup/Disk Oranı: Optik disk vertikal, “cup” ise horizontal oval olduğundan, cup/disk oranı, horizontalde vertikale göre önemli ölçüde büyüktür. Glokom için önemli olan cup/disk oranının horizontal değerinin vertikal olanına bölünmesinden elde edilen değerin (1) den farklı olmasıdır. Cup/disk oranı normal popülasyonda 0.0 ile 0.84 arasında değişir. Bu oranın alışılmadık değerde yüksek olması, optik sinir başı geniş olan bir göz için fizyolojik olabilir (37, 40).

Akar ve ark.’nın yaptığı çalışmada, gözlemci tarafından direkt oftalmoskopla gerçekleştirilen vertikal C/D oranı ölçümlerinde düşük uyum saptanırken, gözlemci ve gözlemci arası uyumu en yüksek ölçümler, HRT II ile elde edilmiştir. vertikal C/D oranı ölçümlerinde hem gözlemci içi ve hem de gözlemciler arası ölçüm uyumunun büyük disk alanlı hastalarda küçük disk alanlı hastalardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulguların; oküler hipertansif ve glokom hastalarının uzun dönem takiplerinde, değişik merkezlerde, farklı hekimler tarafından tedavi edilecekleri gözönüne alındığında, konfokal tarayıcı laser oftalmoskopun değerli bir tanı ve takip metodu olduğunu gösterdiği ileri sürülmüştür(41).

Şakalar ve ark.’nın yaptığı çalışmada da asistan göz hekimleri tarafından oftalmoskopik muayene ile belirlenen vertikal C/D oranları ile OKT optik sinir başı analizi ile elde edilen vertikal C/D oranları arasında farklılık olabildiği, her bir hekim tarafından belirlenen vertikal C/D oranı ortalamalarının OKT’ de ölçülenlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (42).

7. Optik Disk Hemorajileri: Optik disk sınırlarında, özellikle alt ve üst temporal bölgede iç veya alev şekilli hemorajiler glokomatöz optik atrofinin önemli işaretleridir. Özellikle başlangıçta ve az olarakta orta dönemde görülürler. Normal basınçlı glokomda görülme sıklığı %4-7 dir. PAAG’ da nadirdirler. Hemoraji varlığı, lokalize sinir lifi kaybı, NR çentikleri ve konsantrik alan kaybı ile paralellik gösterir. Hemorajinin kaybolmasını konsantrik alan kaybı veya mevcut kaybın genişlemesi takip eder. Buna paralel olarak retina sinir lifleri kaybı

görülür. Dolayısıyla bu hemorajiler glokomun varlığını veya gelişme gösterdiğini belirler (37, 40).

8. Parapapiller Koryoretinal Atrofi: İki kısımda incelenebilir. Zon alfa (periferik zon) koryoretinal doku tabakasında inceltme ve düzensiz hipo ve hiper pigmentasyon ile karakterizedir. Dış yanda retina ile, iç yanda ise skleranın ve geniş koroidal damarların görülebilen kısmıyla (zon beta-peripapiller skleral halka) temas halindedir. Zon beta, retina pigment epitelinin ve koryokapillarisin belirgin atrofiyle büyük koroidal damarlar ile skleranın belirginleşmesi, koryoretinal dokunun inceltmesi, periferinde komşusu zon alfanın yuvarlak hududu, santralinde ise peripapiller skleral halkanın görülmesi ile karakterizedir. Her iki zonda mevcutsa, zon beta optik diske zon alfadan daima daha yakındır. Normal gözlerde bu zonlar en geniş ve en sık temporal horizontal sektörde görülür. Bunu alt ve üst temporal bölgeler izler. Nazal parapapiller bölgede nadirdir ve en küçük boyuttadırlar. Zon alfanın görülme sıklığı %83.9, zon betanın ise %16.3' dür. Glokomatoz optik atrofide her iki zon da önemli ölçüde geniştir. Her iki zonunda büyüklüğü ve görülme sıklığı glokomatoz optik sinir hasarının ciddiyetini vurgulayan diğer kriterlerle (NR kaybı, retinal damar çaplarında inceltme, retinal sinir lifi bantlarının görülebilirliğinin azalması ve görme alanı defektleri) korelasyon gösterir. Parapapiller koryoretinal atrofinin yerleşimi intrapapiller bölgedeki NR kaybının görüldüğü yer ile uyum gösterir. Nonarteritik iskemik optik atrofi dahil olmak üzere non-glokomatoz optik atrofilerde parapapiller atrofi gelişmesi normaldir (37).

9. Retinal Damar Çapları: Optik sinir hasarı olan gözlerde retinal damar çapları normallere göre küçüktür. Bu değişim diffuz yada fokal gelişebilir. Arteriol çapı azalması yaşa da bağlıdır. Optik nöropatilerde bu gelişim daha hızlı ve fazladır. Glokomlularda fokal damar çapı azalması optik sinir hasarı ile korelasyon gösterir. Normal tansiyonlu glokomlularda fokal daralmalar daha sıktır. Ancak bu glokom için ayırıcı değildir (37). Damarlarda nazalizasyon ve süngüleşme belirtisi de diğer önemli vasküler değişikliklerdendir.

10. Retina Sinir Lifleri: Retina sinir lifleri tabakası ganglion hücre aksonları, astrositler, retinal damarlar ve Müller hücre çıkıntılarından ibarettir.

Optik diskin nazal tarafından gelen aksonlar diske doğrudan, temporal taraftakiler ise fovea etrafından ark çizerek yönlendirilir. Nazal ve temporal sinir lifleri foveadan temporal periferik retinaya uzanan “raphe” hattında birbirleriyle temas halindedirler. RSLT kalınlığı periferden optik diske doğru, bölgesel farklılıklarla birlikte, artış gösterir. Optik diskin vertikal kutuplarında en kalın, nazal ve temporal hudutlarında ise en incedir. Bunun sebebi, NR yapısının diskin alt kutbunda önemli ölçüde geniş olmasıdır. Dolayısıyla RSLT, alt ve üst parapapiller bölgede daha belirgin görülür. Foveal bölgede sinir lifi yoktur. Sinir lifi bantları klinik oftalmoskop ve kırmızıdan yoksun geniş açılı fundus fotoğraflarında, retinal refle içinde parlak çizgilenmeler olarak görülürler. Sinir liflerinin kalın olduğu bölgeler de daha belirginlerdir. Sinir bantlarının parlak çizgileri yanında Müller hücrelerinin uzamış çıkıntılarına ait karanlık alanlar vardır. Normal gözlerde alt temporal arkuata ait sinir lifleri, üst temporal arkuata göre daha iyi belli olur. Bu bölgede sinir lifleri daha yoğundur. Aynı nedenle, NR’ de bu bölgede büyük, retinal damar çapları alt temporal kadranda üste göre daha geniştir. Sinir lifi 1 µm kalınlıktadır ve görülemez. Sinir lifi bandı ise 20 µm kalınlığa ulaşır, görülebilir. Bu durum ileri dönem optik atrofilerde sinir lifleri tabakasının oftalmoskopik olarak görülemediği halde görme fonksiyonunun kısmen de olsa mevcut olmasını açıklar. Sinir lifleri çapı parapapiller temporal bölgede daha küçüktür. Papillomaküler akson bantları optik disk yakınlarında, foveoalaya kıyasla daha geniştir. Bunun nedeni beta ganglion hücrelerinin foveada, alfa ganglion hücrelerinin periferde fazla olmasıdır. Retinanın büyük kan damarları, arterioller ve venüller sinir lifleri tabakasının yüzeyel kısmındadırlar. Bunlar sinir lifleri bantları tarafından kısmen örtülüdürler. Bu nedenle görüntüleri bulanıktır. Sinir lifleri kaybı oluşmaya başlamışsa görünümeleri berraklaşır. Normal gözlerde RSLT’ nın görünürlüğü bölgesel olarak daha farklıdır. Fundusu sekiz bölgeye ayırdığımızda, alt temporalde lifler en net görülür. Burayı üst temporal, üst nazal ve alt nazal bölge izler. Buna uygun olarak retinal arter çapları alt temporal disk hudutlarında en geniştir. Burayı üst nazal ve alt nazal bölge izler. RSLT’ nın görünürlüğü yaş ile de azalır. Optik sinir lifi sayısı ortalama 1.5 milyon kadardır ve her yıl 4000-5000 kadar lif kaybolmaktadır. Glokomatoz optik sinir atrofisinde fokal ya da diffüz olarak lif kaybı ve RSLT’ nın görünürlüğünün azalması söz

konusudur. Diffüz sinir lifi kaybı, fokal kayba göre belirlenmesi daha zor bir durumdur. Lokalize sinir lifi defektleri daha ziyade horizontal temporal fundusta, tabanı dışı ucu diske uzanan yapıdadırlar. Oftalmoskopik olarak veya kırmızıdan yoksun fundus fotoğraflarında etraflarındaki retinaya göre daha karanlık görünürler. Ancak bir çok optik sinir hastalığında, örneğin drusen, hipofiz bezi tümörleri ve glokomda bu durum görülebilir. Bunun yanında lokalize sinir lifi defekti bazen normal gözlerde bulunabilmektedir. Glokomda lokalize RSLT defektleri en sık alt temporalde bunu takibende üst temporal fundusta görülür. Görülme sıklığı erken glokom döneminden orta döneme doğru artar, gec döneme doğru azalır. RSLT kaybına optik disk hemorajileri 6-8 hafta öncesinden öncülük yapabilir. RSLT kaybı ile görme alanında lokalize derin skotomların varlığı ve NR çentikleri uyumluluk gösteren bulgulardır (37, 43).

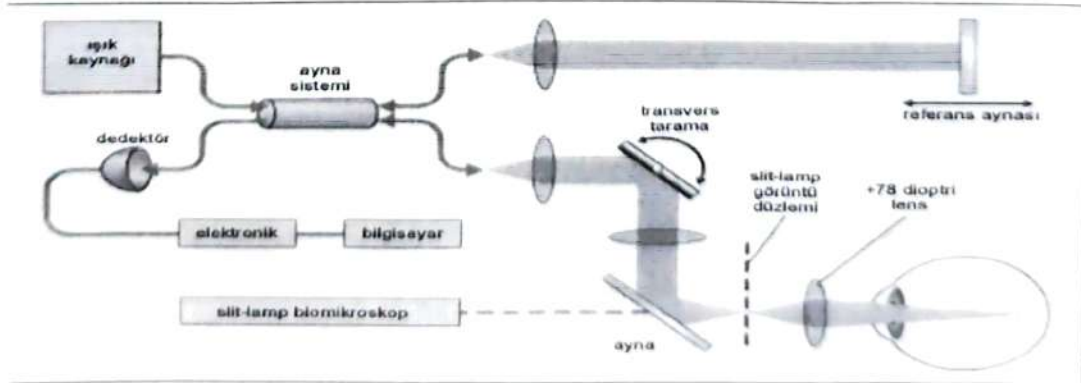
Optikal Koherens Tomografi (OKT)

Klinik muayene ve fotoğraflamanın aksine bilgisayarlı görüntüleme sistemleri, OSB ve peripapiller RSLT hakkında gerçek zamanlı kantitatif bilgiler verebilmektedir. RSLT ve OSB' nin otomatik teknikler ile değerlendirilmesinin klinik muayeneye göre daha yüksek oranda tekrarlanabilirlik ve daha düşük gözlemciler arası değişkenlik gibi avantajları da söz konusudur.

Glokom riski altındaki hastalar normal görme alanı ve optik sinir başına rağmen başlangıç glokom hasarının bir göstergesi olan peripapiller RSLT defekti gösterebilirler. Bu nedenle glokom şüpheli olgularda peripapiller RSLT değerlendirilmesi gerek erken tanıda gerekse glokom hasarındaki ilerlemenin saptanmasında büyük önem taşımaktadır. Gerek optik sinir başı çukurluğunda gerekse görme alanında hasar ortaya çıktığında ganglion hücre aksonlarının yaklaşık yarısı kaybedilmiş durumdadır (48).

OKT, B mod ultrason ile analog olan ancak dokunun ses yansıtıcılığı yerine ısıtık yansıtıcılığı üzerine çalışan bir cihazdır. Bir doku mikroyapısından yansıyan ışığın özelliği, o dokudaki yansıtıcı alanlardan, geri saçılımdan ve absorpsiyondan oluşur. Bu bilgi daha sonra yansıtıcı kısımların longitudinal lokalizasyonunun anlaşılmasında kullanılır. OKT ünitesi lateral lokalizasyonda multiple longitudinal görüntü alarak örneğin 2 boyutlu bir haritasını çıkartır. OKT ünitesinin kalbi kısa dalga (830nm) superluminesans diyot ışık kaynağı kullanan fiberoptik Michelson

interferometresidir. Kaynaktan gönderilen ışınlar interferometre tarafından biri göze, diğeri referans aynasına gönderilen iki kısma ayrılır. İnterferometrenin bir kolunda incelenen örnek yer alır ve bu örnekten yansıyan ışınlar, diğerkolunda yer alan refleksiyon aynasından yansıyan ışınlar ile kombine edilir. 175uW gücünde ışın gönderen sistem, 50 femtowattlık geri yansımayı dahi fark edecek kadar hassastır. Bir görüntü, referans aynasının pozisyonu ölçülerek ve senkronize olarak ancak iki ışının oluşturdukları mesafeler ışık kaynağının koherens uzunluğu içerisinde birbirine uygunluk gösterdiğinde oluşan interferans sinyalinin büyüklüğü kaydedilerek elde edilir. Oluşan interferometrik sinyal bilgisayar sistemine aktarılır(Şekil 2.2.3.5). Kesitsel ya da B-mod şeklindeki görüntü ard arda alınan birçok A-mod taramaların birleştirilmesinden oluşturulur. Retinal tomografi, oftalmoskopiye benzer bir lens ile ışınların retina üzerine odaklanması ile elde edilir. Optik yansıtıcılığa bağlı bir yöntem olduğu için vitreus hemorajisi, kornea ödemi, kortikal katarakt gibi ortam opasiteleri göze gönderilen ve geri yansıyan ışığın azalmasına sebep olmaktadır. İşlem sırasında retina ve tarama yapan ışın kızılötesi bir video-kamera ile izlenir. Bilgisayar sistemi tarafından kontrol edilen hedef ışını ile hastanın fiksasyonu sağlanmakta ve takip eden muayenelerde aynı kesitten görüntü alınabilmektedir. Cihazdan elde edilen optik yansımalar yalancı renkli bir kodlama kullanılarak 2-boyutlu tomogramlar şekline dönüştürülür. Bilgisayarda yüklü yazılım sayesinde sistem otomatik olarak total retina ve retina sinir lifleri tabakasının kalınlıklarını ve OSB parametrelerini hesaplamaktadır. Burdaki beyaz ve kırmızı gibi açık renkler yüksek yansıtıcı alanları, siyah ve mavi gibi renkler ise düşük yansıtıcı alanları göstermektedir(44, 45).



Şekil 2.2.3.5. : OKT' nin şematik yapısı

Spectral OKT' lerde, dokunun farklı katmanlarından yansıyan ışık demeti yüksek hızlı bir spectrometre tarafından algılanmakta ve derinliğine bir reflektivite profili oluşturmak üzere bir Fourier transformatörüne aktarılmaktadır. Bu yüzden spectral OKT' lere Fourier-domain OKT' de denilmektedir(49). Spectral OKT' lerde dokudan yansıyan ışığın algılamada spectrometre kullanıldığı için time-domain OKT' lere göre doku katmanlarını saptama hassasiyetinin 150 kat fazla olduğu, tarama süresinin 50 kata kadar daha kısa olduğu ve aksiyel çözünürlüğün 2 μm ' a kadar düşürülebildiği bildirilmiştir (50, 51, 52). Bu özellikleri dolayısıyla spectral OKT' lerin tekrarlanabilirliği, zamansal analiz sistemli OKT' lerden daha iyi olduğu ispatlanmıştır.

Spectral OKT(Heidelberg)' de saniyede yaklaşık 40,000 A-scan hızında doku taramakta, yaklaşık 870 nm dalga boyunda "super luminescent diod" ışığı kullanarak görüntüleme yapmaktadır. Aksiyel çözünürlüğü 3,9 μm , transvers çözünürlüğü 14 μm , tarama derinliği 1,9 mm' dir (53).

RSLT ölçümü için, optik disk etrafında sabit çaplı (3.46 mm) dairesel tarama yapılmaktadır. Ortalama peripapiller retina sinir lifi tabakası kalınlıkları iki şekilde görüntülenmektedir. Birinde temporal (T), temporosüperior (TS), temporoinferior (TI), nasal (N), nasalsüperior (NS), nasalinferior (NI) olmak üzere optik diskin altı kesitinde ve genel sınıflama ile renklendirilmiş şekilde, sayısal olarak ifade edilirken, diğerinde açılmış tomogram görüntüleri optik disk çevresinde saat yönünde 360 derece olacak şekilde grafik olarak, renklendirilmiş sınıflandırma bantlarıyla gösterilmektedir (53).

Jeoung ve ark. yaptıkları bir çalışmada OKT' nin RSLT' deki lokalize defektler için duyarlılığını %86, özgünlüğünü ise %98 olarak bulmuşlardır (54).

Yaşla beraber OKT ile yapılan RSLT kalınlık ölçümlerinde her 10 yıllık yaşlanma ile RSLT kalınlığında yaklaşık 1 μm ' lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada RSLT kalınlığı ile görme alanı testleri arasında da yüksek derecede korelasyon saptanmıştır (55).

Üstündağ' ın normal, oküler hipertansiyonlu ve primer açık açılı glokomlu, toplam 469 gözde yaptığı çalışmada; normal ve oküler hipertansiyonlu gözler ile glokomlu gözler arasında ortalama RSLT kalınlıklarında anlamlı farklar olduğu ve OKT ile saptanan RSLT kalınlık ölçümlerinin görme alanı global indeksleri ile

kuvvetli korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (56).

Glokomda fokal görme alanı defektleri veya redfree fotoğraflarla saptanan fokal RSLT defektleri ile OKT peripapiller RSLT ölçümlerinde saptanan fokal defektler arasında büyük oranda korelasyon olduğu da bildirilmiştir (57).

OKT' nin glokom hastalarında uzun vadede görme alanı ile karşılaştırılarak glokom progresyonunu saptama yeteneğini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada, ortalama 5 yıl boyunca görme alanı ve OKT ile takip edilen glokom şüphesi veya glokomu olan 37 hastanın 64 gözünde hastalığın progresyonu değerlendirilmiştir. Gözlerin %66' sında herhangi bir progresyon olmazken, %22' sinde görme alanında değişiklik olmaksızın peripapiller RSLT kalınlığında OKT ile azalma saptandığı bildirilmiştir. Bu sonuç glokom takibinde, henüz fonksiyonel kayıplar ortaya çıkmadan önce OKT ile anatomik değişikliklerin ortaya konabileceğini göstermektedir (58).

Tayland popülasyonunda yapılan çalışmada normatif verilerden %10 oranında daha kalın RSLT tespit edilmiştir (59).

Perente ve ark. nın RSLT kalınlığı ile yaş ve cinsiyet ilişkisini araştıran, herhangi bir optik sinir hastalığı varlığı araştırılmaksızın bireylerin randomize edilerek dahil edildikleri Türkiye'de yapılan çalışmalarında, RSLT kalınlığı üzerine yaşın etkisini önemsiz bulurken, kadın cinsiyetinde ise RSLT kalınlığını daha fazla bulmuşlardır (60).

Eser ve ark. nın çalışmalarında da sağlıklı Türk toplumu RSLT kalınlığı cihazın normatif verilerinden %6,1 ile % 8 oranında daha kalın bulunmuştur (61).

D) Görme Alanı (GA)

Görme alanı testi glokomatöz optik sinir hasarının tespit edilmesinde, mevcut glokomatöz hasarın evrelendirilmesinde ve progresyon takibinde önemli bir testtir.

Görme alanı bir gözün belli bir noktaya fikse olduğu sırada çevrede algılayabildiği alanın tümüdür. Genişliği derece, derinliği ise duyarlılık (dB) olarak ifade edilir.

Perimetri kelime anlamı olarak periferik alan muayenesi anlamına gelir, bu işlemi yapan aletlere de perimetre denir. Görme alanı görme fonksiyonunun temel öğelerinden biri olan kontrast duyarlılık ayırımı esasına dayanır. Kontrast

duyarlılık daha koyu veya açık bir zemin üzerinde bir ışık veya şeklin algılanmasıdır.

Görme alanı, Traquair tarafından “karanlık bir deniz ile çevrili görme adası” olarak tanımlanmıştır. Ada, foveaya uyan santral keskin bir zirve noktası ve periferde doğru giderek azalan duyarlılık eğimine sahip bir tepe görünümündedir. Normal GA üstte 60°, nazalde 65°, altta 75° ve temporalde 109° lik bir alana sahiptir. Görme alanındaki kör nokta optik sinirin bulunduğu yere karşılık gelir ve fiksasyonun 15° temporalindedir (62, 63).

Otomatik perimetri statik perimetri esasına dayanır ve uyarının yeri ve büyüklüğü sabit tutularak şiddeti değiştirilir. Otomatik perimetrenin test şartlarının standardizasyonu, hasta güvenilirliğinin tayini ve test sonuçlarının bilgisayarlı analizi en önemli avantajlarıdır.

Terminoloji ve Tanımlamalar

Fiksasyon: Görme alanının fovea santrale uyan kısmıdır.

Santral alan: Görme alanının fiksasyon noktasını çevreleyen 30° lik alanıdır.

Arkuat alan (Bjerrum alanı): Fiksasyon noktasının nazalinde kör noktadan uzanan, fiksasyonun alt ve üstünde ark yapan ve horizontal raphede sonlanan santral görme alanı parçasıdır. Bu alan santral görme alanının 25° si içinde kalır ve glokom hasarına duyarlı olan bölgedir.

Periferik alan: Santral 30° den görme alanının görme alanı sınırlarına kadar uzanan alandır.

Statik perimetri: Stimulusun şiddeti değişirken pozisyonun sabit kaldığı görme alanıdır.

Kinetik perimetri: Stimulus büyüklüğü ve şiddeti sabit iken lokalizasyonu hareketlidir.

Retinal duyarlılık ve Eşik: Belirli retina noktasına verilen uyarının %50' den fazlasının görüldüğü ışık şiddetidir. Görme alanının farklı bölgelerinde duyarlılık değişik olup fiksasyon bölgesinde 29-37 dB arasında değişmektedir. Eşik ve retina duyarlılığı arasında duyarlılığın yüksek olduğu yerlerde eşik değerinin düşük olması şeklinde bir ters ilişki mevcuttur.

Depresyon: Bir noktada yaşa uygun olan duyarlılıkta azalmadır.

Minimum defekt: Beklenenden 10 dB ve üstü depresyon gösteren bir nokta, 8-9 dB depresyon gösteren iki nokta veya 5-6 dB depresyon gösteren üç veya daha fazla nokta mevcudiyetidir.

Lokelize defekt: Çevresindeki lokalizasyonlara oranla depresyon gösteren duyarlılıktır.

Skotom: Görme alanında lokalize bir defekt veya depresyondur. Rölatif skotom; uyarının şiddeti veya büyüklüğü artırıldığında kaybolan skotomdur. Absolü skotom ise Maksimum uyarana rağmen devam eden skotomdur (62, 63).

Görme Alanının Yorumlanması

Otomatik perimetride glokom tanısı için görme alanını yorumlarken iki önemli husus vardır:

a)Görme alanı anormal midir?

b)Anormal ise görme alanı defekti glokoma mı bağlıdır?

Bu amaçla normal popülasyondaki görme alanı eşik değer sınırlarını bilmek ve alınan cevapları bu değerle kıyaslamak gerekmektedir. Gelişmiş istatistiksel analiz yapan otomatik perimetreler (Humphrey; STATPAC-2, Octopus; Delta) bu kıyaslamayı sağlamaktadır ve tanı konulduktan sonra takiplerde de bize değerli bilgiler vermektedir (62, 67).

1-Görme Alanında Glokoma Bağlı Değişiklikler

Glokomatöz görme alanı kaybı retina ganglion hücreleri ile lamina kribroza arasındaki bölümlerin hasarına bağlı olarak gelişir. Bu retina sinir liflerinin anatomik dizilişi ile uygunluk gösteren lokal veya generalize defektler şeklindedir. Glokomda GA kaybı kendine özgün bir seyir izler (62, 63, 64).

a-Lokelize Defektler: Tipik glokomatöz defektlerdir. Görme alanı kaybının en yaygın özelliği yatay meridyene uygunluk göstermesi eğilimi ve nazal pozisyonunda olmasıdır. Diğer bir özelliği Bjerrum alanında (temporal olarak fiksasyondan 10°-20° arasında, nazal olarak 2°-25° arasında yayılabilir) olmasıdır.

- İzole Parasentral Skotom: Kör nokta ile birleşmeyen parasentral bölgedeki erken glokomatöz skotomlardır. Glokom ilerledikçe bu defektler genişlemekte, derinleşmekte ve arkuat skotoma dönüşmektedir

-Arkuat veya Bjerrum skotom: Arkuat skotom tam bir sinir lifi demet defektini gösterir. Kör noktadan başlar, fiksasyonun etrafında ark şeklinde dolanır ve horizontal raphe' de sonlanır.

-Nazal basamak veya depresyon: Erken glokomda görme alanının nazal kısmı sıklıkla etkilenir ve hastalığın son devresine kadar devam eder. Horizontal raphe boyunca gelişen basamak gerçek defekt olarak kendini gösterir ve bu defektler santralde, periferde veya her ikisinde de olabilir.

-Temporal basamak veya depresyon: İzole veya diğer glokom defektleri ile birlikte görülebilir. Herhangi bir devrede olabilir ama sıklıkla geç dönemde görülür.

-Santral ve temporal görme alanı adacığı: Glokom ilerlediğinde alt ve üst aksonların çoğu haraplanır. İlerlemiş devrede makülopapiller demet ve bazı nazal lifler kalır. Sonuçta bunlar da kaybedilir (önce santral, sonra temporal adacık). Son devre glokomunda kalan merkezi adacığın ayrıntılarını görmek için 10-2 eşik testi kullanmak gerekmektedir (62, 63, 64).

b-Generalize Defektler: Glokomun en erken belirtisi olabilir. Optik sinir başındaki küçük dağılmış demetlerin hasarı duyarlılıkta generalize bir azalma meydana getirecektir ve bu, lokal defektlerden daha zor tanınmaktadır. Çünkü yaş, ortam opasifikasyonları, miyozis ve diğer hastalıklar da generalize kayıp yapan diğer durumlardır. Glokomda görme alanında kör nokta genişlemesi de gözlenebilir. Nonspesifiktir ve bir parasantral skotomla birleşip arkuat ark boyunca genişlerse "Seidel skotom" adını alır ve glokomun erken safhalarında görülebilir (62, 63, 64).

2- Görme Alanında Artefaktlar

- Lens Kenarı: Kırılma kusurlarını düzeltmek için kullanılan lenslerin kenarlarına ait defektler görme alanında görülebilir. Sıklıkla temporal kadranda ortaya çıkarlar. Hasta yüksek hipermetropsa ve görme alanın da halka tarzında bir defekt görülüyorsa akla gelmelidir (62, 65).

- Öğrenmenin Etkisi: İlk defa görme alanı muayenesi yapılanlarda daha sık gözlenir ve tipik olarak görme alanının periferinde sensitivite kaybı ile karakterizedir. Defektler ikinci veya üçüncü kez çekilen görme alanlarında kaybolmakta veya azalmaktadır (62).

- Blefaroptozis: Üst kadranda defekte neden olur. Katarakt ve küçük pupilla sonucu oluşan generalize depresyon artefakt değildir. Bunlar görme fonksiyonunun azaldığını gösteren gerçek görme alanı defektleridir (62).

3- Görme Alanını Etkileyen Değişkenler

a- Test Değişkenleri: Görme alanı yapılırken teknisyen, alet, test ve yazılım (software) programının farklı olması sonuçları değiştirecektir. Mümkün olduğunca şartları standardize etmek gerekir (62).

b- Göze Ait Değişkenler:

- Refraksiyon Kusuru: Sadece 1 D' lik düzeltilmemiş kırma kusurları bile merkezi görmeye ait eşik değerlerinde belirgin düşüslere yol açabilmektedir. Doğru değerlendirme için uygun yakın düzeltme şarttır. Sferik değerlerde aşırı artı düzeltme ortalama duyarlılığı azaltacaktır.

- Pupilla Çapı: Pupilla çapının 3 mm' den küçük olması generalize depresyona neden olur. Tekrarlanan testlerde mümkün olduğu kadar pupilla çapı aynı olmalıdır.

- Ortam Bulanıklığı: Ortam opasitesi lokalize veya generalize depresyona neden olabilir. Katarakt görme alanını daha da kötüleştirir. Bazı analiz programlarında katarakta bağlı generalize depresyon etkisi elimine edilebilmektedir (62, 67).

c- Hastaya Ait Değişkenler:

- Yaş: Yaş arttıkça duyarlılıkta lineer bir düşme izlenir. Dekad (on yıl) başına ortalama duyarlılık 0.5-1 dB düşmektedir. Ayrıca yaş arttıkça tekrarlayan test sonuçlarında değişkenlik artar (62, 66, 67).

- Fiksasyon: Hastalarda genellikle santralde tutulan fiksasyon bazen mümkün olamamaktadır. Fiksasyon tesbiti için alet önce kör noktayı tesbit etmekte ve buraya daha sonra stimulus göndererek fiksasyonu kontrol etmektedir. Fiksasyon kaybının %20' den fazla olması güvenilirliği azaltmaktadır.

- Güvenilirlik: Hasta güvenilirliği, yanlış pozitif-yanlış negatif cevaplar ve fiksasyon kaybı olarak komputere aletlerle belirlenebilir. Yorgunluk, ilaçlar ve hastalıklar güvenilirliği etkileyebilir (9, 62, 63).

4- Komputerize Statik Perimetrenin Analizi

A-Güvenilirlik İndeksleri:

I-Fiksasyon Kayıpları: Fiksasyon kayıpları görme alanındaki değişikliklere yol açacağından mümkün olduğunca kontrol edilmelidir. Fiksasyon kaybının fazla olması görme alanının olması gerekenden daha iyi gösterir.

II-Yanlış Pozitif ve Negatif Cevap: Yanlış pozitif cevap hastaya uyarın verilmediği halde görmüşçesine cevap vermesidir. Yanlış negatif cevap ise hastanın daha önceden gördüğü eşik değerden daha parlak uyarın gösterildiği halde hastanın bunu görmemesidir. Bu oranların %20-30' dan fazla olması güvenilirliğini bozar (9, 62, 63).

III- Kısa Süreli Fluktuasyon (SF)

B-Global İndeksler:

Global indeksler muayenede elde edilen gerçek verilerin matematiksel toplamıdır.

a)Fluktuasyon: Görme alanı ölçümlerindeki değişikliklerdir.

-Kısa süreli fluktuasyon; bir görme alanında bazı noktaların (bir veya daha fazla) ikinci kez kontrol edilmesi ile saptanan farklılığın istatistiksel sonucudur. Yani kısacası cevap değişkenliğinin bir ölçütüdür ve dB olarak ifade edilir. Genelde normal genç kişilerde SF değeri 1.5-2.5 dB arasındır. SF değerinin 3.5 dB üzerinde olması görme alanını anormal ve güvenilmez kılar. SF; şüpheli glokom olgularında, iyi koopere olmayanlarda ve görme alanında duyarlılığı azalan hastalarda artar.

-Uzun Süreli Fluktuasyon (LF): Ayrı zamanlarda yapılan iki görme alanı muayenesi arasındaki farklılıktır.

b)Ortalama Duyarlılık (Mean Sensitivity): Test edilen tüm noktalardaki cevapların ortalamasıdır.

c)Ortalama Deviasyon veya Defekt (MD: Mean Defect): Hasta cevabı ve o yaş ile uyumlu ortalama değer arasındaki farkın ortalamasıdır. Görme alanında generalize depresyonu gösterir. MD değerindeki negatifliğin artması generalize depresyonun artması ile paralellik gösterir.

d)Standart Deviasyon veya Varyans: Hasta cevabının standart deviasyonu varyansın kare köküyle aynıdır. Humphrey' de pattern standart deviasyon (PSD),

Octopus' da Loss Variance (LV) olarak gösterilir. Her noktadaki eşik değerler ile beklenen eşik değer arasındaki farklılıkların standart sapmasıdır. Görme alanının uniformitesini gösterir. Yüksek PSD veya LV görme tepesinin yüzeyinin düzensiz olduğunu gösterir ve lokalize görme alanı hasarlarını gösterir. Çünkü generalize depresyonun etkisi burada mevcut değildir. Standart deviasyondan SF etkisi uzaklaştırılırsa 'Düzeltilmiş (corrected) Pattern Standart Deviasyon (CPSD,CLV) elde edilir ve bu gerçek lokalize defektleri tanımlamak için daha duyarlı olur. CPSD değerindeki pozitifliğin artması lokalize defektlerin fazlalığını gösterir.

e) MD ve CLV (veya CPSD)' a göre görme alanı yorumlanması

*MD ve CLV normal ise görme alanı muhtemelen normaldir.

*MD yüksek, CLV normal ise generalize kayıp sözkonusudur.

*MD normal, CLV yüksek ise lokalize defekti gösterir.

*MD ve CLV yüksek ise lokalize ve diffüz kayıp birliktedir (9, 62, 63).

C-Grafik İşaretlemeler

Komputerize perimetreler, verileri hem nümerik olarak hem de kolay anlaşılması için grafik olarak verir. Böylece hasarlı bölgeler kolaylıkla tespit edildiği gibi generalize ve lokalize defektlerin ayırımı da kolaylaşmaktadır (total ve patern deviasyon haritaları) (9, 62, 63).

2.2.4. PAAG' da Klinik Belirti ve Bulgular

PAAG sinsi, yavaş ilerleyen bilateral bir hastalıktır (12, 14). Hemen daima bilateral olmasına rağmen genellikle asimetrik seyreder. PAAG, ciddi düzeyde görme kaybı oluncaya kadar genelde farkedilmeden ilerler. Bunun sebebi, santral görme alanının hastalığın geç evrelerine kadar nispeten etkilenmemesi ve kaybın diğer göz tarafından da kapsanan ortak nazal sahada ortaya çıkmasıdır. Nadir de olsa hastalarda semptom olarak, yüksek GİB nedeni ile göz ağrısı, baş ağrısı ve epitelyal ödemin neden olduğu ışık etrafında haleler görülebilir (12, 14, 34).

PAAG' da GİB 20 mmHg' nın üzerindedir. Bazı olgularda 40 mmHg, hatta 60 mmHg seviyelerine kadar çıkabilir. GİB diurnal varyasyon gösterdiği gibi iki göz arasında da farklı değerler elde edilebilir. Tanı ve takipde bunların öneminin çok fazla olduğunun unutulmaması gerekir. Özellikle NTG, OH ve PAAG ayırıcı tanısının yapılması ve iyi basınç kontrolüne rağmen optik hasarın ilerlemesi

yani tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ileri derecede önemlidir. Optik disk çukurluğunda artış hastalık için karakteristiktir. C/D oranının 0.5 üzerinde olması glokom için özellikli kabul edilir. Nöroretinal kenarda incelme, optik disk damarlarında nazale doğru kayma, bu damarların disk üzerinde seyrederken kıvrılmaları, dirseklenmeleri ve optik disk kenarında mum alevi tarzı kanamalar optik diske ait diğer değişikliklerdir. Gonyoskopide sekonder glokomu akla getirecek herhangi bir belirti olmaksızın açık aı ve görme alanında glokomatöz defektler ise PAAG' un diğer bulgularıdır (14, 34).

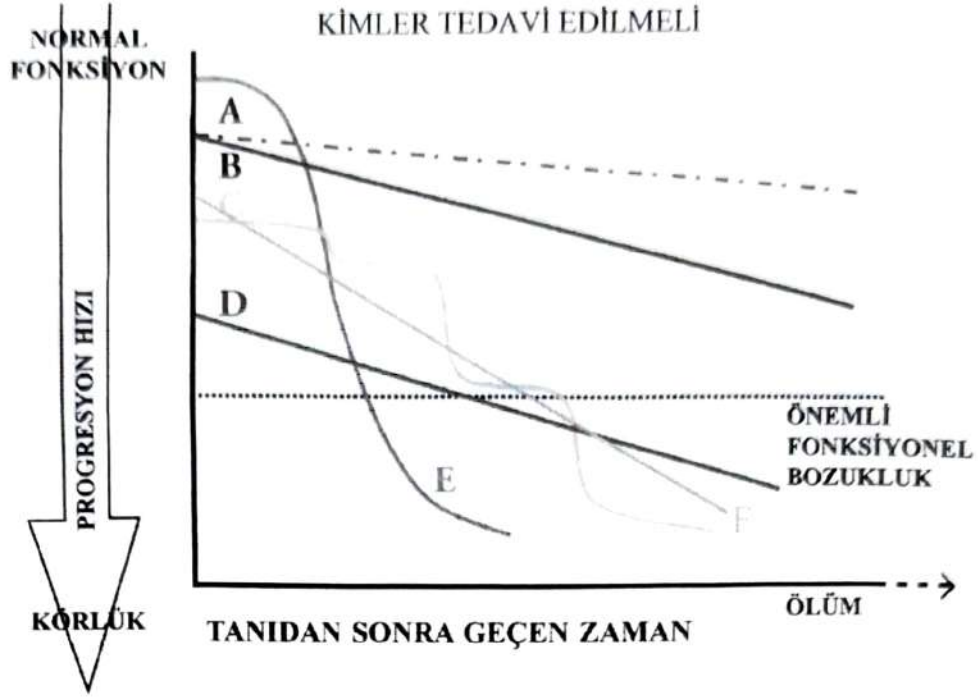
2.2.5. PAAG' da Ayırıcı Tanı

GİB yüksekliği, optik diskte çukurlaşma ve atrofi ile görme alanı defektleri gibi bulguların hepsinin birlikte veya ayrı ayrı olduğu klinik durumlardan ayırt edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda önemli klinik tablolar şunlardır: Normal Tansiyonlu Glokom, Oküler Hipertansiyon, Eksfoliyatif Glokom, Pigmenter Glokom, Aı Gerilemesi Glokomu, Enflamatuvar Glokom, Steroid Glokomu, Anterior İşkemik Optik Nöropati, Optik Pit, Optik Sinir Kolobomu, Miyopik Korioretinal Dejenerasyonlar, Jukstapapiller Korioretinit (14).

2.2.6. PAAG' da Tedavi

Glokom tedavisinin amacı hastanın görme fonksiyonunu ve yaşam kalitesini, sürdürülebilir bir maliyetle korumaktır (9).

Ganglion hücre kaybı ve fonksiyonel bozulma hızı herkeste farklıdır, zamana bağlı olarak risk faktörlerindeki değişim nedeniyle aynı gözde de farklılık gösterebilir. Yaşam kalitesini korumak için, hastalar önemli fonksiyonel bozukluk eşiğinin üzerinde kalmalıdırlar. şekil 2.2.6.1' de görülen A izgisi tek başına yaşlanmanın görme fonksiyonuna etkisini tanımlamaktadır. B çizgisiyle tanımlanan hasta, hastalığının kötüleşmesine rağmen tedaviye ihtiyacı olmayabilir. Fakat C, D, E ve F izgileriyle tanımlanan hastalar başarıyla tedavi edilmedikleri takdirde ömürlerinin bir döneminde yeti kaybı olacaktır. Bu nedenle hastalığın progresyon hızını saptamak tedavinin önemli bir parçasıdır (9).



Şekil 2.2.6.1: “Kimler tedavi edilmeli” grafiği (9).

Görme fonksiyonunu korumada etkisi kanıtlanmış tek seçenek GİB’ nın düşürülmesidir. GİB’ ndaki her 1 mmHg düşüşün glokom progresyonu riskini %10 azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (2).

Tedavide GİB’ nın etkin bir şekilde düşürülmesi hedeflenmekte ve bu şekilde görme alanı kaybını engellemek ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak mümkün olabilmektedir (13). Oküler kan akımının iyileştirilmesi ve nöron korunması dahil olmak üzere, diğer alanlar araştırılmaktadır (9).

Bütün hastalar için güvenli olacak tek bir GİB değerinin olmaması “hedef GİB” kavramını gündeme getirmiştir. Hedef GİB; oluşacak glokomatöz hasarı engellemesi beklenen ya da hastalığın ilerleme hızını en aza indirebilecek en yüksek GİB düzeyi olarak tanımlanabilir (9).

Hedef GİB şunlara dayandırılır:

- Tedaviden önceki GİB’ nın düzeyi: Tedavi edilmemiş GİB düzeyi ne kadar düşükse, hedef GİB o kadar düşük olmalıdır.
- Glokom evresi: Önceden var olan glokom hasarı ne kadar fazlaysa hedef GİB o kadar düşük olmalıdır.
- Glokomatöz hasarın progresyon hızı

-Hastanın yaşı ve hastanın beklenen ortalama yaşam süresi: Daha genç yaşlar daha düşük GİB hedeflerini gerektirir.

-Farklı risk faktörlerinin varlığı: Örneğin eksofolyasyon sendromu.

Optik sinir hasarı olduğu andaki GİB ne kadar yüksekse, yaşam beklentisi ne kadar kısaysa, ilerleme hızı ne kadar yavaş ve optik sinirdeki hasar ne kadar azsa hedef GİB o kadar yüksek tutulabilir (9).

PAAG' da tedavi; medikal tedavi, LASER tedavisi ve cerrahi tedavi olmak üzere üç grupta toplanabilir. PAAG' da genellikle ilk tedavi seçeneği medikal tedavi olmaktadır. Medikal tedavinin başarısız olması halindeyse, LASER tedavisi ve cerrahi tedavi sırasıyla uygulanmaktadır. Son zamanlarda LASER trabeküloplastinin etkili bir başlangıç tedavi yöntemi olduğu, bazı durumlarda, örneğin, şiddetli glokom, çok yüksek GİB ve uyum hakkında endişeler varsa, insizyonel cerrahinin ilk seçenek olarak göz önünde bulundurulması gerektiği söylenmektedir (9, 34).

LASER Tedavisi

PAAG' da en yaygın LASER uygulaması argon LASER trabeküloplastidir. LASER trabeküloplasti başlangıç tedavisinde tek başına, ilaçlarla tatmin edici göz içi basıncı düşüşünün sağlanamadığı ya da yaşlılarda olduğu gibi medikal tedaviye uyumun olmadığı hastalarda tercih edilebilir (9). Gonyolens yardımıyla pigmentli ve pigmentsiz trabeküler ağ arasındaki sınır üzerinde yan yana yanıklar oluşturularak dışa akımda artış sağlanır. LASER trabeküloplasti için en çok argon ve diod LASER kullanılmakla beraber, bunlara alternatif olarak kırmızı ve mor ötesi dalga boylarında sürekli dalgalı LASER kullanılmaktadır (68).

Selektif LASER trabeküloplasti olarak isimlendirilen Q-switched, frequency doubled Nd:YAG (532 nm) LASER sistemi son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi trabeküler yapıda termal hasar oluşturmada ve pigmentsiz hücreleri etkilemeden, selektif olarak pigmentli hücreleri etkileyerek, skarlaşma oluşturmadiğundan defalarca tekrarlanabilir. Daha önceden başarısız argon LASER trabeküloplasti tedavisi görenlerde de selektif LASER trabeküloplasti başarılı olmaktadır.

LASER trabeküloplasti başlangıçta bu tedavinin uygulandığı gözlerin yaklaşık %85' inde etkili olup GİB' nda ortalama 6 ila 9 mmHg' lık düşüş sağlamaktadır (9).

Cerrahi Tedavi

Günümüzde PAAG' da en yaygın uygulanan cerrahi yöntem, ilk olarak Sugar tarafından 1961 yılında tarif edilen, ön kamara ve subkonjonktival boşluk arasında "korunan" bir fistül oluşturan trabekülektomidir (9, 69). Gelişmiş ameliyat mikroskopları, cihazları ve sütür materyallerinin kullanıma girmesi operasyon tekniğinin ilk hali üzerinde bir çok değişikliğe yol açmıştır. Değişiklikler; konjonktival kesi ve skleral flep üzerindeki modifikasyonlar, sabit, çıkartılabilir veya ayarlanabilir sütürler ve fibrozisi geciktiren antimetabolitlerin kullanımını içermektedir (9).

Filtrasyon cerrahisinin(tek başına ya da yardımcı ilaç tedavisi ile), daha önce cerrahi işlem uygulanmamış olan bir gözde başarı oranının 2 yılda %90' a ulaştığı bildirilmiştir. Bazı vakalar ek tedavi yada cerrahi gerektirmekle birlikte birçok vakada GİB kontrolü elde edilmektedir. PAAG'da trabekülektomiye alternatifler arasında non-penetrant cerrahi işlemler (derin sklerektomi, viskokanalostomi, kanaloplasti) ve drenaj cihazları (seton cerrahisi) yer almaktadır (9). Ön kamaraya girmeksizin yapılan bir cerrahi olan non-penetrant glokom cerrahisinde, trabekülektomiye oranla, komplikasyonlar çok daha azdır (70).

İnatçı ve vizyon beklentisi düşük olan gözlerde hem göz içi basıncını düşürmek, hem de ağrıyı azaltmak için uygulanan, Siklodiatermi, Siklokrioterapi ve Siklofotokoagülasyon, silyer cisme yaptıkları harabiyetle hümeör aköz yapımını azaltarak etki gösteren yöntemlerdir. En olumsuz tarafları, tedavisi olmayan, hipotoni ve fitizis bulbi görülebilmektedir (71).

Medikal Tedavi

Glokomun tıbbi tedavisinde topikal ve sistemik ajanlar kullanılmaktadır. Topikal ilaçlar genel olarak; otonomik sistem ilaçlarını, karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ)' ni ve prostoglandin analoglarını içermektedir. Bu ilaçlar tek başına, sabit veya sabit olmayan kombinasyonlar halinde kullanılabilir. Sistemik ilaçların kullanımı ise giderek azalmakla birlikte, KAİ ve hiperozmotik ajanlar halen kullanılmaktadır (72).

PAAG' nin tedavisinde kullanılan ilaç grupları:

- Parasempatomimetikler (Kolinerjikler)
- Sempatomimetikler (Adrenerjik Agonistler)
- Prostoglandin analogları
- Sempatolitikler (Adrenerjik Antagonistler)
- Karbonik anhidraz inhibitörleri
- Hiperozmotikler (72)

Gerekli medikal tedaviyi seçerken yalnızca tedavinin hedeflerini değil, her ilacın etki mekanizmasını, yan etkilerini ve kontrendikasyonlarını bilmek de önemlidir. Birçok antiglokom ilacı mevcuttur. Kural olarak, medikal tedavi tek ilaçla başlatılmalıdır. Tedavi yöntemi seçilirken etkinlik, güvenlik, tolere edilebilirlik, yaşam kalitesi, uyum ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır. En uygun tedavi kararı verilirken her iki göz ayrı ayrı değerlendirilmelidir (9).

Eğer ilk seçilen monoterapi tek başına GİB' nda etkili olmazsa ya da tolere edilemezse, monoterapi olarak kullanılabilecek diğer topikal ilaçlara geçiş yapmak tercih edilebilir. Eğer ilk seçilen monoterapi iyi tolere edilebilmesine ve etkili olmasına rağmen, hedef GİB düzeyine ulaşabilmek için yeterli değilse ya da ilerleme bulguları varsa ve hedef GİB düzeyinin tekrar düzenlenmesi gerekiyorsa, o zaman herhangi bir topikal ilaçla ek tedavi başlatılabilir (9)

Kolinerjikler

Bu farmakolojik ajanlar kolinerjik agonistler, parasempatomimetikler, kolinerjik stimulatörler veya miyotikler diye adlandırılırlar. Glokom tedavisinde 1870' den beri kullanılırlar.

Kolinerjikler, sfinkter pupillanın kasılmasına sebep olarak irisi gererler, açıdaki iris dokusunun hacmini azaltırlar ve periferik irisin trabekülumdan çekilmesini sağlarlar. Eğer GİB 45-50 mmHg gibi yüksek düzeylerde ise pupilla sfinkteri iskemik olabilir ve kolinerjik uyarıma cevap vermeyebilir.

Parasempatomimetikler GİB' nı başlangıç değerine göre %10-20 oranında düşürürler (72, 73). Kolinerjik stimulatörler; direkt veya indirekt iki etkili olabilirler:

1. Direkt Etkililer: Asetil kolin, Pilocarpin, Asiklidin

2. İndirekt Etkililer: Fizostigmin, Ekotiofat, Demekaryum

3. Direkt ve İndirekt Etkililer: Karbakol (9, 72)

Pilokarpin

Bu gruptaki ilaçların prototipi olarak kabul edilebilir ve direkt parasempatomimetik etkilidir. Akut açı kapanması glokomunun standart tedavisidir. Pilokarpinin melanine bağlanması nedeniyle koyu renk gözlerde etki, açık renk gözlerle göre daha azdır. GİB' nı düşürmedeki temel etki aközün dışa akımını artırmasıdır. Açık açılı gözlerde bu siliyer kas kontraksiyonu ile sağlanır. Bu şekilde lens arkaya deprese olur, koroid gerilir ve iris kökü çekilir. Sonuçta skleral mahmuz gerilir, trabeküler ağın konfigürasyonu değişir ve aköz akımı artar. Miyozis iris sifinkter kasının direkt uyarılmasıyla meydana gelir. Pilokarpinin siliyer cisimdeki arteriollerini kasarak aköz üretimini azalttığı da öne sürülmektedir (72).

Pilokarpinin etkisi 30 dakika sonra başlar, 2. saatte yükselir, 6 saat sonra azalır. Geleneksel olarak günde dört defa kullanılır.

Yan etkileri; göz ve alın ağrısı, miyozis, akomodasyon spazmı-miyopi, hipersensitivite, konjonktival hiperemi, artmış göz yaşı üretimi, Sikatrisyel pemfigus, punktal stenoz, göz içi inflamasyonda artış, iris kistleri, katarakt oluşumu, retina dekolmanı, yorgunluk, kas titremesi, bronkospazm, pulmoner ödem, hipertansiyon, bradikardi, bulantı-kusma ve diareidir. Pilokarpinin yüksek dozları kalp kası kontraksiyonunu azaltabilir. Glokomun rutin tedavisinde kullanılan pilokarpinin alışılmış dozlarda toksisitesi nadirdir (72, 73, 74).

Relatif kontrendikasyonları; aktif ön üveit, rubeozis iridis, pupiller blok glokomu, gelişimsel glokom ve ön kamara açısını membranlar veya sineşilerin kapamasıdır (72).

Adrenerjik Agonistler

Alfa2 reseptörleri pigmentsiz siliyer epitel ve siliyer kasta gösterilmiştir ve bu reseptörlerin uyarılması hümör aköz üretimini azaltır. Beta reseptörleri aközün üretimini azaltır ve atılımını artırır. Alfa adrenerjik agonistler MAO inhibitörü kullananlarda kontrendikedir. Adrenerjik Agonistler iki gruptur:

1. Non Selektif: Epinefrin, Dipivefrin
2. Selektif Alfa2 Agonistler: Apraklonidin, Brimonidin (9, 72, 73)

Selektif Olmayan Adrenerjik Agonistler

Epinefrin üç fazda etki gösterir; aköz üretimini azaltarak, trabeküler dışa akımı artırarak ve uveoskleral dışa akımı artırarak, GİB' nı düşürür. Günde iki defa kullanılır ve etki süresi 12-24 saattir. Midriyazis oluşturdıkları için dar açılı glokom tiplerinde kullanılmamalıdır. Dipivefrin, ön ilaçtır, uygulamadan sonra aktif formu olan epinefrine dönüşür.

Yan etkileri; yanma, batma, hiperemi, sulanma, blefarokonjontivit, adrenokrom birikimi, punktal stenoz, lakrimal taş, Korneada epitel odemi ve endotel toksisitesi, midriyazis, açılı kapanması, iridosiklit, kistoid makula ödemi, baş ağrısı, bronkospazm, hipertansiyon, taşiaritmi, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaydır(9, 72, 73, 74).

Selektif Alfa2 Adrenerjik Agonistler

Apraklonidin

Apraklonidin hidroklorür, klonidin derivesidir. Klonidin etkisini, siliyer prosesin afferent damarlarda konstiksiyon yaparak aköz üretimini azaltmasıyla gösterir. Apraklonidin retinadaki nöroprotektif etkileri fare deneyleriyle gösterilmiştir. Apraklonidin ön segment lazer girişimleri, ön ve arka segment cerrahilerinden önce proflaktik, kronik glokom tedavisinde ise günde üç defa kullanılabilir. Etkisi 12 saattir.

Yan etkileri; sistemik olarak geçici ağız, burun kuruluğu, depresyon, senkop, yorgunluk, sistemik hipotansiyon yapabilir. Lokal olarak arka segmentte vazokonstriksiyon, taşiflaksi ve sıklıkla topikal allerji görülebilir. Kronik kullanımı sırasında %15-48 oranında allerjik reaksiyon görülebilir(9, 72, 73, 74).

Brimonidin

Etkisini, aköz üretimini azaltarak ve üveoskleral dışa akımı artırarak gösterir (73, 74, 75). Daha fazla alfa2 selektivitesi olduğu için, oküler yan etkileri daha az görülür. Günde iki kez kullanım ile %15-22 oranında GİB düşüşü sağlar. Deneysel çalışmalarda, retinal ganglion hücreleri ve iç retina üzerinde nöron koruyucu özelliği olduğu görülmüştür (73, 74, 76). Apraklonidine göre oküler allerji oranı çok daha düşüktür. Brimonidin, alfa1 reseptör ilgisi az olduğu için midriyazis retinal damarlarda vazokonstriksiyon yapmaz.

Oküler yan etkileri arasında konjunktivada beyazlaşma, kuru göz, yanma-batma ve hiperemi sayılabilir. Apraklonidine göre oküler alerji oranı çok daha düşüktür. Sistemik olarak baş ağrısı, halsizliğe neden olabilir (9, 72, 73 74).

Beta Adrenerjik Antagonistler

Glokom tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar beta adrenerjik reseptör blokerlerdir. Beta blokerlerin ana etki yeri beta₂ reseptör blokajı ile pigmentsiz siliyer epitelyum hücreleridir. Bununla beraber optik sinir perfüzyonunu artırarak indirekt yolla akson kaybını önlerler (72, 77).

Beta blokerlerin beta blokajdan bağımsız olarak kalsiyum kanal bloke edici etkileri de vardır. Bu da optik sinir başı ve retinada vazodilatasyon sağlar ve direkt olarak nöron koruyucu etki yapar. Bir çok çalışma, beta blokerlerin konvansiyonel dışa akım direncinde hiçbir değişikliğe yol açmadığını göstermiştir. Uveoskleral dışa akım üzerinde de bariz bir beta tonusunun olmadığı düşünülmektedir. İki beta blokerin birarada kullanımı önerilmez (72, 77). Beta blokerler astım, kronik obstriktif akciğer hastalığı, sinüs bradikardisi, 2-3. derece AV blok ve kalp yetmezliği olan olgularda kullanılmamalıdır (9, 72).

Beta blokerler iki gruptur: 1. Selektif: Betaksolol

2. Nonselektif: Timolol, Levobunolol, Karteolol, Metipranolol (9, 72)

Timolol

Timolol maleat non selektif B₁ ve B₂ antagonistidir. Göz içi basıncını düşürücü etkisi epinefrinden fazla, pilokarpine eşit ya da daha fazla bulunmuştur. Etkisini primer olarak aköz sentezini azaltarak gösterir. Bu etki uyurken çok azdır, zira aköz akımı uykuda normaldekinin yarısıdır. Timolol maleatın %0.25 ve %0.50' lik konsantrasyonları mevcuttur. Koyu renk irisler, etkinlik için açık renklere göre daha fazla konsantrasyona ihtiyaç gösterirler. Günde 1 kez kullanımı çoğu olguda yeterli olsa da, ideal kullanım günde ikidir (9, 72, 74, 77).

Kronik kullanımda devamlı etkinlik söz konusudur. Fakat önemli sayıdaki hastada timololün göz içi basıncı düşürücü etkisi devamlı kullanımla azalır. Oküler dokulardaki beta reseptör sayısının timolol ile tedavide ilk birkaç gün içinde arttığı görülmüştür. İlk birkaç hafta içinde kısa dönemdeki etkinin kısmi kaybı oluşur. Buna kısa dönem kaçış denir. Bu nedenle ilacın etkinliğinin değerlendirilebilmesi için bir aylık bir süre geçmelidir. Bu duruma beta

reseptörlerinin upregulasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Tedavi başlangıcından aylar sonra da etkinlikte bir düşme olabilir. Buna da uzun dönem birikim adı verilir ve bu fenomenden siliyer cismin adaptasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Uzun dönemli değişimlerde ise reseptör veya hücre içi iletim organellerinde farklılıkların meydana geldiği düşünülmektedir (72, 77).

Yan etkileri azdır. Nadiren yanma ve konjonktival hiperimiye neden olur. Sistemik toksisite, oküler yan etkilere göre daha fazladır. Ciddi kardiyovasküler, respiratuar, santral sinir sistemi yan etkileri görülebilir. Myastenia Gravis alevlenebilir ve diyabetiklerin hipoglisemi ataklara cevabı değişebilir (9, 72, 77).

Timololün jel formlarının kullanılması ile ilacın göz yüzeyinde biyoyararlılığı artar. Daha uzun süreli etkindir. Sistemik yan etki daha azdır. Özel jel formlarının günde bir kez verilmesi yeterlidir (9, 72, 74, 77).

Betaksolol

Kardiyoselektif beta1 antagonisttir. Beta1 selektif olsa da etki beta2 reseptör blokajı ile olur. Aköz üretimini azaltır, dışa akım direncine ve pupiller çapa etkisi yoktur. Nöroprotektif etkisi hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Bu etki ganglion hücrelerindeki iyon kanalları ve iyon akışıyla etkileşmesiyle ve retinal damar çaplarını arttırmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır (72, 74, 77). İlacın oküler kan akımı üzerine olan olumlu etkileri, orbital doppler ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (78). Timolole göre etkisi daha düşüktür. Bu ilaç daha çok sağladığı nöron koruyucu etkiler sebebi ile; özellikle normal tansiyonlu glokom ve hafif artmış GİB olan hastalarda tercih edilmektedir. Günde iki defa uygulanır. Respiratuar yan etkiler minimaldir, sistemik yan etkiler timolole göre daha azdır (72, 74, 77).

Beta blokerlerin yan etkileri; görme bozukluğu, yanma, hiperemi, skatrisyel pemfigus, punktat keratopati, anaflaksi, letarji, cilt döküntüleri, alopesi, anksiyete, depresyon, psikoz, konfüzyon, libido azalması, impotans, bronkospazm, apne, bradikardi, hipotansiyon, miyokard infarktüs riski artışı, kalp bloğu, bulantı, diyaredir (9, 72, 74, 77).

Prostaglandin Analogları

Prostaglandinler yüksek konsantrasyonlarda GİB' nı yükseltebilir ve gözde inflamasyona neden olurlar. Düşük dozlarda ise uveoskleral akımı artırarak GİB'

nı düşürürler. Monoterapideki etkinlikleri, kullanım kolaylığı ve tek doz kullanılması, yaşam kalitesini etkilememeleri nedeniyle monoterapide en çok kullanılan ajanlardır. Gün içi (diurnal) GİB dalgalanmalarını daha etkin kontrol ederler. Latanoprost(1992), unoprostone(1993), bimatoprost(1997), travoprost (1999) ve tafluprost(2008) klinik kullanıma girmiştir. PG analogları gebe ve emzirenlerde risklidir (9, 72, 77).

Latanoprost

PGF2-alfa'nın isopropil esteridir. Siliyer kas ve iris sfinkter kasında PGF2-alfa ve latanoprost için yüksek oranda bağlanma bölgesi olduğu görülmüştür. Siliyer kastaki reseptöre bağlanarak uveoskleral dışa akımı artırır. Etki gözde hidrolize olduktan sonradır. Uveoskleral akımı uzun süreli artırır. Etki mekanizması, siliyer kasın gevşemesi ve siliyer kas lifleri arasından ekstrasellüler materyal kaybı şeklinde iki mekanizma ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Latanoprost, trabeküler akımı artıran ve aköz üretimini azaltan ilaçlarla additif etkiye sahiptir, günde bir defa kullanılır (72, 74, 77).

PAAG' da latanoprost tek doz ile göz içi basıncında başlangıç değere göre 6-7 mmHg (%28) düşüş sağlamaktadır (9, 72). Akşam yatarken tek doz damlatılması sabah tek doz damlatılmasından daha etkili bulunmuştur (72, 74).

Latanoprostun bir üstünlüğü, gece göz içi basıncında meydana gelen nokturnal hipertansiyonu önlemesidir. Uyku sırasında oküler perfüzyonun düşmesine bağlı glokomatöz hasar gelişimi ciddi bir problemdir. Latanoprost normotansif glokomlu hastalarda belirgin bir GİB düşüşü sağlar ve bunu pulsatil oküler kan akımında artış takip eder. Latanoprostun GİB' ni teorik olarak episiskleral venöz basıncın altına düşürebilmesi özellikle normal tansiyonlu glokomda gece ilerleyen optik disk hasarını önleyebilir (72).

Timolol ile kontrol altına alınamayan açık açılı glokomlarda latanoprost eklenmesiyle belirgin GİB düşüşü sağlanır. Timolol ve dorzolamid kullanan hastalarda tedaviye latanoprost eklenmesi ilave GİB düşüşü sağlar. Yine sadece beta blokerlerle kontrol edilemeyen hastalarda latanoprost monoterapisine geçilmesi, beta blokere dorzolamid eklenmesinden daha iyi sonuç vermiştir. Latanoprost ile yetersiz tedavi halinde; dorzolamid, brimonidin ve beta blokörlerin ilavesi ek GİB düşüşüne neden olur (72).

En sık görülen yan etki, konjunktival hiperemidir. En önemli yan etki ise iris pigmentasyonundaki artıştır, bu %10-20 hastada görülür. Latanoprostun neden olduğu iris pigmentasyonu, ilaç kesildikten sonra en azından yıllarca devam eder ve böyle irislerde göreceli bir oküler sempatik yetmezlik olabilir. Latanoprost kullanımı kirpiklerde uzamaya yol açar, göz kapaklarında da geri dönüşümlü pigmentasyon yapabilir. Latanoprost kullanımına bağlı gelişen nadir bilateral optik disk ödemi vakaları rapor edilmiştir. Afakik ve arka kapsülü yırtılmış psödotak hastalarda kistoid maküla ödemi görülebilir. Tavşanlarda yapılan çalışmalarda latanoprost, herpes simpleks keratitinin nüksünü ve ciddiyetini artırmıştır. Sınırlı sayıda olgu ile insanlarda yapılan çalışmalarda da latanoprostun, herpes simpleks keratitini indükleyebildiği görülmüştür. Daha önceden üveit geçirmemiş hastalarda latanoprost, nadiren üveite yol açabilir. Üveit geçirmiş hastalarda nadiren yeni atağı indükleyebilir. Aktif üveit esnasında latanoprost, GİB düşüşü sağlamamıştır. Sistemik yan etkiler çok azdır. Latanoprost kullanımıyla ilişkili migren baş ağrısı bildirilmiştir (9, 72, 74, 77).

Isopropil Unoproston

Prostaglandin metabolitidir. Korneadan içeri penetre olur ve korneal esterazlarla hidrolize olur. Prostaglandinlerin aksine FP ve EP reseptörlerine etki etmez ve bu reseptörlerin uyarılması ile oluşan yan etkiler gözlenmez. GİB düşüşünü uveoskleral ve trabeküler dışa akımı artırarak sağlar. Endotelin-1 reseptör antagonisti olduğu için vazodilatatördür. Nöron koruyucu özelliği vardır. Göz içi basıncında ortalama 3.3 mmHg (%14-20) düşüş sağlar, günde iki defa kullanılır. Yan etkileri azdır, iris hiperpigmentasyonu yapmaz (9, 72, 77).

Travoprost

PGF2-alfa analogu olup, FP reseptörleri için seçicidir. İki saat içinde etkinliği başlar, 12 saatte maksimum düzeye ulaşır. Travoprost %0.004 günde bir kez damlatıldığında GİB' nı ortalama 7-8 mmHg (%28-33) düşürür. Latanoprostta göre bir avantajı soğuk zincire gerek duyulmamasıdır. Oküler yan etkiler latanoprostta benzer (9, 72, 74, 77).

Bimatoprost

Bu ilaç, prostamidin sentetik bir analogudur. İlaç %0.3 konsantrasyonda günde bir kez kullanılır. Prostamid reseptörlerini kullanmaktadır. Soğuk zincire

ihtiyaç duyulmaz. GİB' nı ortalama 7-8 mmHg düşürür. Yan etkileri latanoprost benzer (9, 72, 74, 77).

Tafluprost

PGF2-alfa analogudur. İlaç %0.0015 konsantrasyonda, koruyucusuzdur. İki saat içinde etkinliği başlar, 12 saatte maksimum düzeye ulaşır. Günde bir kez damlatıldığında GİB' nı ortalama 5-8 mmHg düşürür. Yan etkileri latanoprost benzer (9).

Prostaglandin analoglarının lokal yan etkileri; göz de ağrı, bulanık görme, yabancı cisim hissi, gözde irritasyon, konjonktiva hiperemisi, yüzeysel punktat keratopati, herpetik keratit nüksü, iriste renk değişikliği, optik disk ödemi, kistoid makula ödemi, kirpiklerde kalınlaşma, uzama ve kıvrımlanma. Sistemik yan etkileri; yüzde kızarıklık ve migren baş ağrısıdır (9, 72, 74, 77).

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Karbonik anhidraz enzimi karbondioksitin katalitik hidrasyonu ve bikarbonatın dehidrasyonundan sorumludur. KAI sülfonamid grubuna dahildir. Noktürnal akıma da etkilidirler. GİB' nı aköz yapımını azaltarak düşürürler.

Sistemik ve topikal olarak kullanılırlar: 1- Sistemik Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: Asetozolamid, Diklorofenamid, Methazolamid. 2- Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: Dorzolamid, Brinzolamid (9,72, 79)

Asetozolamid

Aköz yapımını %21-24 oranında düşürür. Timolol ile kullanımda bu oran %44' e çıkar. Asetozolamidin uyardığı asidozun, optik sinire olan kan akımını artırarak glokomlu hastalarda görme fonksiyonunu yükselttiği düşünülür. Asetozolamidin GİB' nı düşürücü etkisi oküler kan akımıyla ilişkisizdir. Diüretik etkisinin de GİB azaltılmasında yeri yoktur. Aköz üretimini hangi mekanizma ile azalttığı henüz netlik kazanmamıştır; metabolik asidozun rol oynayabileceği düşünülmektedir. Oral, intramüsküler ve intravenöz formları bulunmaktadır. Tanımlanmış tek oküler yan etkisi, geçici miyopidir. Sistemik yan etkileri; baş ağrısı, ağızda acı tat, halsizlik, kilo kaybı, el ve ayaklarda parestezi, eksofoliyatif dermatit, depresyon, libido kaybı, KOAH' da solunum dekompanzasyonu, hipotansiyon, bulatı, diyare, böbrek taşı, kan diskrazileri, hipokalemi (72, 79).

Dorzolamid

Korneal penetrasyonu fazladır. Aköz yapımını azaltır, oküler kan akımını artırır. Dorzolamid %2' lik formdadır ve günde üç kez kullanımı önerilir. Maksimum etkisi 2 saat içinde başlar, etki 8 saat sürer. Başlangıç değere göre, göz içibasıncını ortalama %14-17 düşürür. Minimal iritasyona neden olur. Steril mukopürülen konjonktivit yapabilir. İlacın kesilmesiyle geri dönen marjinal keratit vakaları da rapor edilmiştir. Ağızda geçici acı tat dışında sistemik yan etkiye rastlanmamıştır (9, 72, 74, 79).

Brinzolamid

Lokal %1' lik konsantrasyonu, 12 saat etkilidir. GİB' ndaki düşüş dorzolamid kadar etkindir. Yan etkileri daha azdır. Günde 2-3 kez kullanılır. Ağızda acı tat dışında sistemik yan etki bildirilmemiştir (9, 72, 79).

Hiperozmotik Ajanlar

GİB' nı düşürücü etkilerini kan ve vitreus arasında bir ozmotik gradient yaratarak ve bunun sonucu vitreustan sıvı çekerek gösterirler. Gliserol ve isosorbide oral olarak kullanılan, mannitol ve üre ise intravenöz kullanılan hiperozmotik ilaçlardır. Vitreusun dehidratasyonu iris-lens diaframını geriye doğru çekerek ön kamerayı derinleştirir ve açıyı açar. Bu etkisinden siliyer blok glokomunda da yararlanır. Ayrıca cerrahi öncesi GİB' nin çok yüksek olduğu ve düşürülmesi gereken durumlarda, ön kamera içinde kan varlığında kısa süreli GİB düşürücü etkisinden faydalanılır (9, 72, 79).

Yan etkileri; kardiyovasküler yüklenme, idrar retansiyonu, bulantı, kusma, diürez, göğüs ağrısı, baş ve sırt ağrısı, renal yetersizlik, subdural kanama, mental konfüzyondur (72, 79).

Glokomda Sabit Kombine Tedavi

Monoterapi ile kontrol altına alınamayan glokom hastalarında tedaviye genellikle ikinci bir antiglokomatöz ilaç eklenir. Birçok çalışmada hedef GİB' na ulaşılabilmesi için çoğunlukla çoklu ilaç kullanımlarının gerekli olduğu gösterilmiştir (3,4).

Çalışmalar göstermektedir ki günde ikiden fazla damla kullanımı ile hastanın uyumu doğrusal olarak azalmaktadır. Bu sebeple daha az sayıda damla ile etki eden ilaçlar veya sabit kombinasyonlar tercih edilir (72).

Kombine tedaviler fazla ilaç kullanımını azaltırlar ve etkin tedavi sağlar. Kullanım kolaylığı vardır ve ilaç uyumsuzluğunu en aza indirirler. Maliyeti düşürür, lokal ve sistemik yan etkileri azaltır. İlave etki ile GİB' nı düşürmedeki etkileri fazla olup diurnal GİB değerlerini daha etkin kontrol altında tutarlar (72).

Pilokarpin içeren çeşitli sabit kombinasyonlar üretilmiş olmasına rağmen, bunlar artık kullanılmamaktadır. Günümüzdeki uygulamalar, bir beta blokör ajanla, prostoglandinler, topikal KAI' ler veya alfa agonistlerden bir grubu birleştirmek şeklindedir. Sabit kombinasyon ilaçlar:

- 1- Dorzolamid %2 -Timolol %0.5 (Cosopt)
- 2- Latanoprost %0.005-Timolol %0.5 (Xalacom)
- 3- Brimonidine %0.2-Timolol %0.5 (Combigan)
- 4- Travoprost %0.004-Timolol %0.5 (Duotrav)
- 5- Bimatoprost %0.03-Timolol %0.5 (Ganfort) (80, 81)
- 6- Brinzolamid %1-Timolol %0.5 (Azarga)

Dorzolamid %2- Timolol %0.5 Sabit Kombinasyonu

Dorzolamid (karbonik anhidraz inhibitörü) ve timolol maleat (non-selektif beta bloker) içerir, her ikisi de hüümör aköz yapımını azaltırlar, ancak farklı mekanizma kullanırlar. ilk sabit kombine ilaçtır, 1998 yılında kullanıma sunulmuştur. Günde iki kez kullanılmaktadır. GİB' nda %30-35 oranında düşüş sağladığı gösterilmiştir. Diurnal GİB değişimlerini de belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir (80, 81).

Clineschmidt ve ark. çalışmalarında dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu, bileşenlerinin monoterapide kullanımlarından daha etkili bulunmuştur (82)

Sabit kombinasyonun, bileşenlerinin ayrı ayrı şişelerde birlikte kullanımıyla aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir (83). Yapılan 3 ayrı çalışmada ise, birlikte kullanıma kıyasla sabit kombinasyonda 1.3-1.5 mmHg arasında değişen değerlerde ek bir GİB düşüşü olduğu izlenmiştir(80).

Dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu, latanoprost monoterapisi, timolol-unoprostone birlikte kullanımı, ve timolol-brimonidin birlikte kullanımı ile eşit etkinlik göstermiştir (84-86).

Orzalesi ve ark. nın yaptığı çalışmada 24 saatlik diurnal ölçüm sonrası dorzolamid-timolol maleat sabit kombinasyonu akşam tek doz olarak kullanılan

latanoprost ile aynı etkiyi oluştururken, sabah tek doz uygulanan latanoprosttan daha etkili bulunmuştur (87).

Dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu, bileşenlerinin yan etkilerine sahiptir; bradikardi, aritmi, bronkospazm, hava yolu obstrüksiyonu, hipotansiyon, depresyon gibi sistemik ve epitelyal keratopati, korneal sensitivitede önemsiz azalma gibi oküler yan etkileri mevcuttur. Bunlardan dolayı astım, KOAH, sinüs bradikardisi(<60 atım/dk), komplet AV blok, hiperkloremik asidoz ve bileşenlere karşı hipersensitivite durumlarında kontraendikedir. Obstrüktif AC hastalığı öyküsü ise rölatif bir kontraendikasyondur (80).

Latanoprost %0.005- Timolol %0.5 Sabit Kombinasyonu

Bu sabit kombinasyon 2001 yılında kullanıma girmiştir. Latanoprost uveaskleral dışa akımı arttırırken, timolol aköz hümör yapımını azaltarak sabit kombinasyonda görev alır ve birlikte GİB' nda %20-35' lik bir düşüş sağlarlar. Sabit kombinasyon tedavisi akşam tek dozda kullanılır. Gün içi basınç dalgalanmalarını da etkin bir şekilde kontrol altında tutmaktadır (80, 81).

Sabit kombinasyonunun, bileşenlerinin monoterapileri ile karşılaştırıldığı iki çalışmada, sabit kombinasyonunun latanoprost monoterapisine kıyasla 1 mmHg ve 1.2 mmHg ekstra bir GİB düşüşü sağladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmalarda sabit kombinasyonun GİB' nda timolol monoterapisine kıyasla belirgin oranda ek düşüş (2.9 mmHg ve 1.9 mmHg) sağladığı gösterilmiştir (88, 89).

Latanoprost-timolol sabit kombinasyonunun, timolol brimonidin birlikte kullanımıyla karşılaştırıldığı bir başka çalışmada sabit kombinasyonun yarattığı 3.0 mmHg' lık düşüşe karşın timolol brimonidin birlikte kullanımı, sadece 1.9 mmHg' lık bir düşüş sağlayabilmiştir (90).

Sabit kombinasyonun sistemik yan etkileri arasında bradikardi, aritmi, kalp yetmezliği, senkop, bronkospazm, hava yolu obstrüksiyonu, depresyon yer alırken, oküler yan etkiler olarak konjonktival hiperemi, yanma, batma, yabancı cisim hissi, kirpiklerde değişiklikler, iriste pigmentasyon artışı, epitelyal keratopati, ön üveit, herpetik keratit reaktivasyonu, maküler ödem sayılabilir.

Latanoprost-timolol sabit kombinasyonun kantrendikasyonları ise astım, KOAH, sinüs bradikardisi (<60 atım/dk), komplet AV blok, hiperkloremik asidoz ve bileşenlere karşı hipersensitivite durumlarıdır (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulundan O/2009-08 karar no ile 26/06/2009 tarihinde izin alındıktan sonra, Haziran 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğinde, PAAG tanısı ile en az bir aydır takip edilen latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu kullanan 24 hastanın 44 gözü, dorzolamid-timolol maleat sabit kombinasyonu kullanan 24 hastanın 35 gözü çalışmaya alındı.

Göz polikliniğimize başvuran en az bir aydır latanoprost-timolol maleat ve dorzolamid-timolol maleat sabit kombinasyonlarından birini kullanan hastalardan aşağıdaki ölçütlere uyanlar çalışmaya alındı:

- 1) PAAG' u olan 18 yaş ve üzeri kadın ve erkekler
- 2) Göz içi basınçları 25 mmHg ve altında olması
- 3) Görme alanında glokomatöz kayıpların olması ve göz dibi muayenesinde optik sinir başı hasarı bulunması
- 4) Gonyoskopik muayenede tüm kadrantlarda açının açık olması
- 5) Kornea opasitesi, belirgin katarakt, belirgin vitreus opasitesi gibi optik ortam kesifliği ve belirgin retina patolojisinin olmaması
- 6) Daha önce göz travması veya göz içi cerrahi geçirilmemiş olması

Latanoprost-timolol saat 21.00' de, dorzolamid-timolol ise saat 08.00 ve 20.00' de kullanılması önerildi.

Hastaların ilk muayenesinde ayrıntılı bir öykü alındıktan sonra tashihli görme keskinliği, ön segment ve fundus muayenesi, Pascal tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile açı muayenesi, Octopus otomatik perimetresi ile görme alanı ölçümü ve Spectral OKT ile RSLT kalınlık analizi yapıldı. Tüm oftalmolojik muayeneler aynı hekim tarafından yapıldı.

Hastaların her kontrollerinde görme keskinlikleri Snellen eşelinde ölçülerek kaydedildi. Üç aynalı Goldmann lensi kullanılarak yapılan İridokorneal açı değerlendirilmesinde Spaeth sistemi kullanıldı.

Göz içi basınçları aynı tonometre ile ve aynı hekim tarafından, kalite değeri 3 ve üzeri olacak şekilde üç ardışık ölçüm yapılarak ve bu ölçümlerin ortalaması alınmak suretiyle kaydedildi. Birinci, 3. ve 6. aylarda göz içi basıncı ölçümleri ve

rutin oftalmolojik muayeneleri tekrarlandı. Altıncı ayda görme alanı ölçümleri ve OKT ile RSLT kalınlık analizi tekrarlandı.

Üçüncü aydaki kontrollerinde saat 08:00, 12:00, 16:00' da göz içi basınçları ölçülerek gün içi basınç dalgalanmalarına bakıldı.

Görme alanı değerlendirilmesinde Octopus G top programı seçildi. Değerlendirmede MD (mean deviasyon) ve sLV (loss variance) kullanıldı.

Spectral OKT(Heidelberg) ile ortalama peripapiller RSLT kalınlık ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler aynı uygulayıcı tarafından, pupil dilatasyonu yapılmadan, internal fiksasyon kullanılarak yapıldı. Her göz için sadece yüksek sinyal kalitesi olan (7/10 ve üzerindeki) üçer ölçüm dikkate alındı. Bu esnada hastanın başının dik ve aynı pozisyonda olmasına özen gösterildi. Dairesel 3.4 mm tarama, her kadranda optik diskten eşit uzaklıkta olacak şekilde, optik disk merkeze alınarak gerçekleştirildi.

Bütün gözler için ortalama peripapiller RSLT kalınlıkları, genel ve temporal (T), temporosüperior (TS), temporoinferior (TI), nasal (N), nasalsüperior (NS), nasalinferior (NI) olmak üzere altı sektörde mikron olarak saptandı. Kesit görüntüleri, RSLT sınırlarının düzgünlüğü ve sinyal oranının yeterliliği açısından değerlendirildi. Yetersiz görüntü kalitesi halinde ölçüm tekrarlandı.

Lokal ve sistemik yan etkiler her kontrolde kaydedildi. Konjonktiva hiperemisinin derecelendirilmesi 4 puanlı bir skalada (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) yapıldı.

Hastalara, ilaç damlatmayı unutup unutmadıkları (kompliyans) ve damlaları doktorun tavsiye ettiği gibi kullanıp kullanmadıkları (adherens) her vizitte sorularak tedaviye uyum değerlendirildi.

Dorzolamid-timolol maleat ile latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonlarını kullanan hastaların 6 aylık takibi süresince; göz içi basınçları, göz içi basıncının gün içi dalgalanması, görme alanı ve retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki değişimleri, ilaçların yan etkileri ve hastaların tedaviye uyumu değerlendirildi (Çizelge 3.1.).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı

kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Independent samples t-test, grup içi karşılaştırmalarında Paired samples t-test, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki neden-sonuç ilişkisini bulmak için çoklu lineer regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95' lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çizelge 3.1.: Çalışma protokolü.

	Başlangıç	1.AY	3.AY	6.AY
Görme keskinliği	+	+	+	+
ön segment ve fundus muayenesi	+	+	+	+
GİB	+	+		+
Saat 8, 12 ve 16' da GİB ölçümü ile gün içi basınç dalgalanmaları			+	
Gonyoskopi	+	+	+	+
Görme alanı	+			+
Spectral OKT	+			+
Lokal ve sistemik yan etkiler	+	+	+	+
Tedaviye uyum	+	+	+	+

4. BULGULAR

Çalışmamız Haziran 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğinde PAAG tanısı ile izlenen ve çalışma kriterlerine uyan, latanoprost-timolol sabit kombinasyonu (LTSK) kullanan 24 hastanın 44 gözü, dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu (DTSK) kullanan 24 hastanın 35 gözü olmak üzere toplam 48 hastanın 79 gözü üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 42 ile 78 arasında değişmekte olup ortalama yaş $62,71 \pm 9,62$ dir. Olguların 18' i erkek (%37,5), 30' u kadındır (%62,5).

LTSK kullanan hastaların yaş ortalaması $63,63 \pm 9,07$ ve DTSK kullanan hastaların yaş ortalaması ise $61,79 \pm 10,24$ olarak bulunmuştur. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda 16 (%66,7) kadın 7 (%33,3) erkek, DTSK grubunda 14 (%58,3) kadın 10 (%41,7) erkek olup cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$). LTSK ve DTSK gruplarının demografik verileri çizelge 4.1.' de verilmiştir.

Çizelge 4.1.: LTSK ve DTSK gruplarının demografik verileri.

	LTSK		DTSK		P değeri
	ORT.	SD	ORT.	SD	
Yaş	63,63	9,07	61,79	10,24	P*: 0,515
Cinsiyet	n	%	n	%	
Kadın	16	66,7	14	58,3	P**: 0,551
Erkek	8	33,3	10	41,7	

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Ki-Kare Testi.

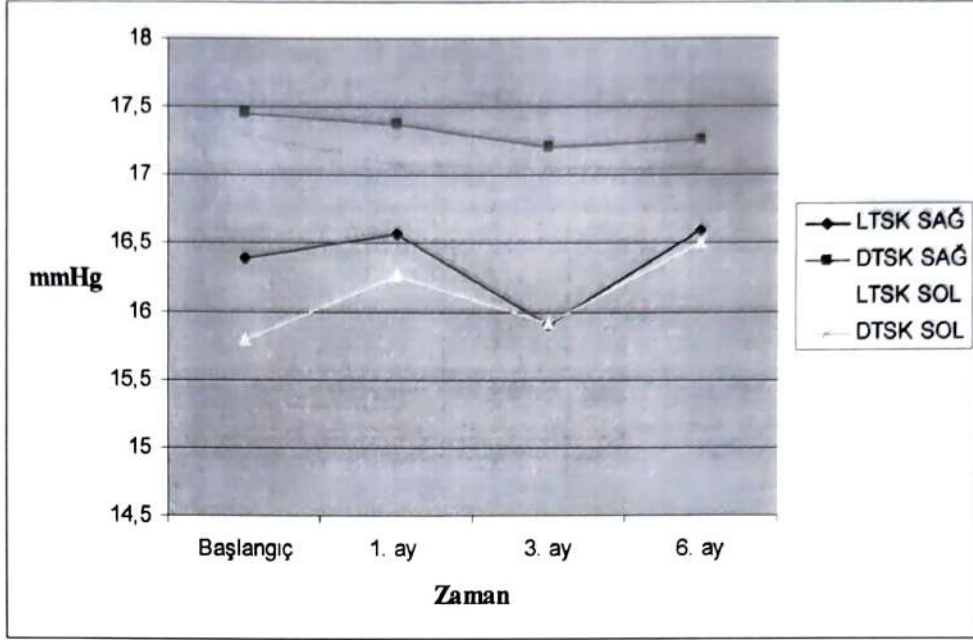
İlaçlara göre GİB dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK gruplarında başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB' leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç GİB seviyesi ile 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB' leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç GİB seviyesi ile 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB' leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İlaçlara göre GİB dağılımı çizelge 4.2. ve şekil 4.1' de verilmiştir.

Çizelge 4.2.: İlaçlara göre GİB dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	16,39	2,24	17,45	2,06	0,122
	Sol	15,79	2,24	17,30	2,41	0,058
1. ay	Sağ	16,57	3,03	17,37	1,89	0,321
	Sol	16,26	2,77	17,08	2,37	0,349
3. ay	Sağ	15,91	2,40	17,21	2,62	0,103
	Sol	15,92	2,59	17,06	2,62	0,196
6. ay	Sağ	16,6	2,18	17,26	1,86	0,309
	Sol	16,51	2,14	17,06	2,05	0,430
Başlangıç- 1. ay	Sağ	P** : 0,724		P** : 0,878		
	Sol	P** : 0,286		P** : 0,717		
Başlangıç- 3. ay	Sağ	P** : 0,279		P** : 0,690		
	Sol	P** : 0,810		P** : 0,646		
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P** : 0,596		P** : 0,732		
	Sol	P** : 0,238		P** : 0,642		

P* : Independent Samples T-Test.

P** : Paired Samples T-Test.



Şekil 4.1.: İlaçlara göre GİB dağılımı.

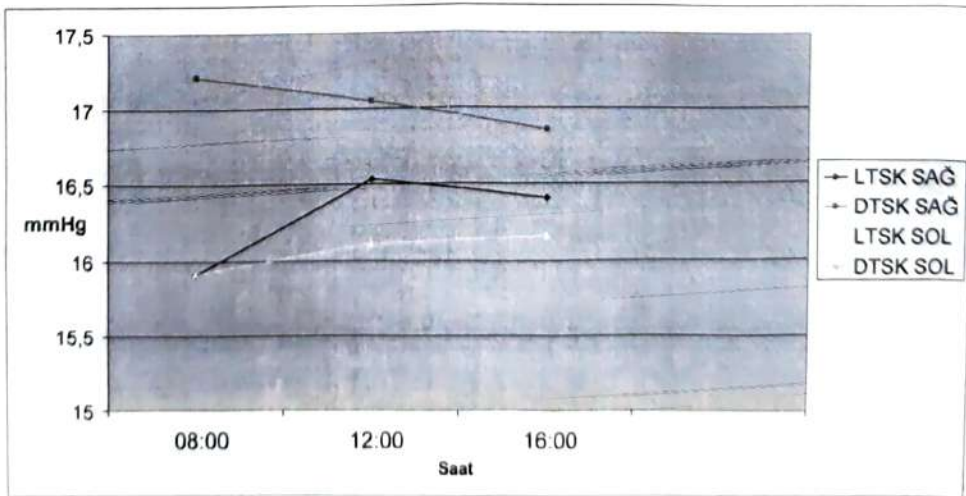
GİB' nın gün içi (diurnal) dalgalanma dağılımına bakıldığında; LTKS ve DTSK gruplarında saat 08:00, 12:00 ve 16:00' da GİB' leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTKS grubunda; saat 08:00-12:00 ve 08:00-16:00 GİB' leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; saat 08:00-12:00 ve 08:00-16:00 GİB' leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Her iki grupta da sabah, öğle ve akşam GİB piki olan hastalar vardı. GİB' nın gün içi dalgalanma dağılımı çizelge 4.3. ve şekil 4.2' de verilmiştir.

Çizelge 4.3.: GİB' nın gün içi (diurnal) dalgalanma dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Saat 08:00	Sağ	15,91	2,40	17,21	2,62	0,103
	Sol	15,92	2,59	17,06	2,62	0,196
Saat 12:00	Sağ	16,53	2,31	17,05	3,06	0,536
	Sol	16,11	2,76	17,31	2,39	0,173
Saat 16:00	Sağ	16,41	2,63	16,85	2,56	0,588
	Sol	16,16	2,82	16,59	2,51	0,632
Saat 08:00- 12:00	Sağ	P**: 0,096		P**: 0,697		
	Sol	P**: 0,647		P**: 0,544		
Saat 08:00- 16:00	Sağ	P**: 0,160		P**: 0,356		
	Sol	P**: 0,455		P**: 0,303		

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.



Şekil 4.2.: GİB' nın gün içi (diurnal) dalgalanma dağılımı.

Spectral OKT ile başlangıç ve 6. ayda RSLT kalınlık analizi yapıldı. Bütün gözler için ortalama peripapiller RSLT kalınlıkları, genel ve temporosüperior (TS), nasalsüperior (NS), nasal (N), nasalinferior (NI), temporoinferior (TI), temporal (T) olmak üzere altı sektörde mikron olarak saptandı.

Genel ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında sol gözde istatistiksel fark yokken ($p>0.05$), sağ gözde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Azalma yönündeki bu fark incelendiğinde ölçümler arası hata aralığında ($<6,4$) olduğu için hastalığın ilerlemesi yönünde bir bulgu olarak kabul edilmedi. LTSK ve DTSK gruplarının genel ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı çizelge 4.4.' de verilmiştir.

Çizelge 4.4.: LTSK ve DTSK gruplarının genel ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	87,70	16	89,84	11,69	0,629
	Sol	84,57	17,87	88,38	13,61	0,484
6. ay	Sağ	87,09	15,58	87,68	11,15	0,889
	Sol	83,81	18,49	88,06	14,25	0,451
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P** : 0,255		P** : 0,003		
	Sol	P** : 0,327		P** : 0,777		

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.

Temporal süperior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında sol gözde istatistiksel bir fark yokken ($p>0.05$), sağ gözde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Artma yönündeki bu fark incelendiğinde ölçümler arası hata olarak kabul edilmiştir. LTSK ve DTSK gruplarının temporal süperior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı çizelge 4.5.' de verilmiştir.

Çizelge 4.5.: LTSK ve DTSK gruplarının temporal süperior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	113,22	31,06	117,58	19,74	0,599
	Sol	110,05	35,51	123	26,52	0,230
6. ay	Sağ	115,78	30,45	118,95	16,38	0,687
	Sol	106,86	31,29	121,75	28,88	0,147
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P** : 0,045		P** : 0,423		
	Sol	P** : 0,071		P** : 0,614		

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.

Nasal süperior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri

karşılaştırıldığında sol gözde istatistiksel fark yokken ($p>0.05$), sağ gözde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Azalma yönündeki bu fark incelendiğinde ölçümler arası hata aralığında ($<6,4$) olduğu için hastalığın ilerlemesi yönünde bir bulgu olarak kabul edilmedi. LTSK ve DTSK gruplarının nasal süperior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı çizelge 4.6.' da verilmiştir.

Çizelge 4.6.: LTSK ve DTSK gruplarının nasal süperior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	97,57	27,70	95,26	23,66	0,776
	Sol	95,86	28,72	92,38	26,32	0,707
6. ay	Sağ	95,74	25,95	90,68	20,83	0,497
	Sol	94,33	29,92	94,19	23,21	0,987
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P**: 0,307		P**: 0,031		
	Sol	P**: 0,387		P**: 0,556		

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.

Nasal ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında sol gözde istatistiksel fark yokken ($p>0.05$), sağ gözde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Azalma yönündeki bu fark incelendiğinde ölçümler arası hata aralığında ($<6,4$) olduğu için hastalığın ilerlemesi yönünde bir bulgu

olarak kabul edilmedi. LTSK ve DTSK gruplarının nasal ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı çizelge 4.7.' de verilmiştir.

Çizelge 4.7.: LTSK ve DTSK gruplarının nasal ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	74,43	17,38	66,84	14,53	0,138
	Sol	66,57	16,21	61,56	13,80	0,328
6. ay	Sağ	71,43	15,42	65,21	13,80	0,180
	Sol	65,86	16,94	63	14,30	0,591
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P** : 0,025		P** : 0,170		
	Sol	P** : 0,563		P** : 0,405		

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.

Nasal inferior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK ve DTSK gruplarının nasal inferior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı çizelge 4.8.' de verilmiştir.

Çizelge 4.8.: LTSK ve DTSK gruplarının nasal inferior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	97	27,55	100,21	24,93	0,697
	Sol	93,52	25,34	98,69	25,64	0,545
6. ay	Sağ	94,83	27,96	99,21	23,08	0,588
	Sol	92,71	26,68	96	24,03	0,701
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P** : 0,383		P** : 0,693		
	Sol	P** : 0,616		P** : 0,381		

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.

Temporal inferior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında sol gözde istatistiksel fark yokken ($p>0.05$), sağ gözde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Azalma yönündeki bu fark incelendiğinde ölçümler arası hata aralığında ($<6,4$) olduğu için hastalığın ilerlemesi yönünde bir bulgu olarak kabul edilmedi. LTSK ve DTSK gruplarının temporal inferior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı çizelge 4.9.' da verilmiştir.

Çizelge 4.9.: LTSK ve DTSK gruplarının temporal inferior ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	118,52	32,77	132,58	19,15	0,107
	Sol	119,48	31,97	134,44	20,40	0,112
6. ay	Sağ	118,09	31,71	128,05	16,61	0,224
	Sol	119,62	34,09	132,38	20,27	0,193
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P** : 0,843		P** : 0,021		
	Sol	P** : 0,941		P** : 0,220		

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.

Temporal ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında sol gözde istatistiksel fark yokken ($p>0.05$), sağ gözde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Azalma yönündeki bu fark incelendiğinde ölçümler arası hata aralığında ($<6,4$) olduğu için hastalığın ilerlemesi yönünde bir bulgu olarak kabul edilmedi. LTSK ve DTSK gruplarının temporal ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı çizelge 4.10.' da verilmiştir.

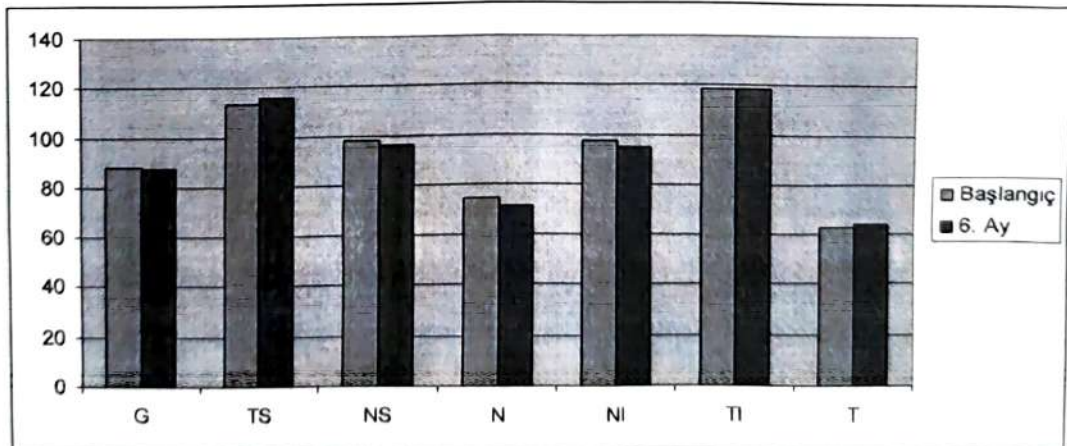
Çizelge 4.10.: LTSK ve DTSK gruplarının temporal ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	62,78	11,10	69	10,93	0,076
	Sol	61,24	14,90	66,81	15,11	0,270
6. ay	Sağ	63,57	10,84	66,74	9,93	0,333
	Sol	61,14	15,96	66,13	14,89	0,340
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P**: 0,429		P**: 0,043		
	Sol	P**: 0,938		P**: 0,572		

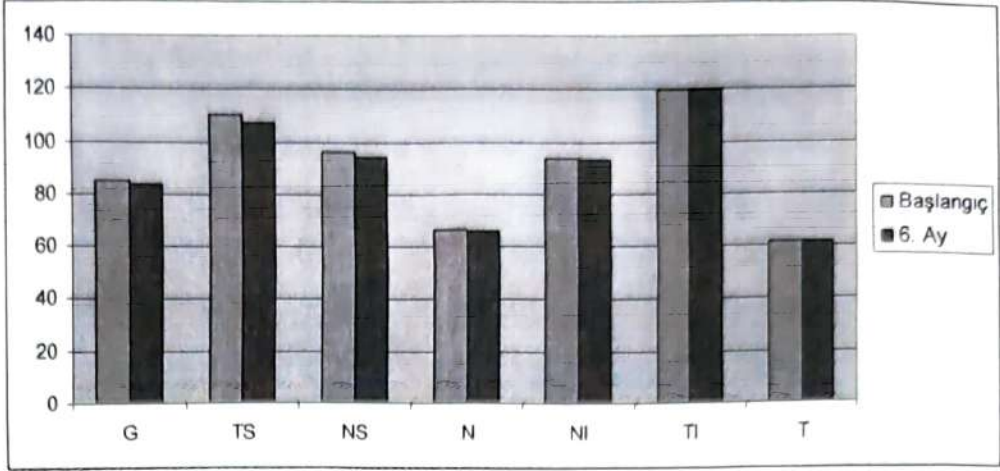
P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.

LTSK grubunun sağ ve sol göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı şekil 4.3. ve şekil 4.4.' de gösterilmiştir.

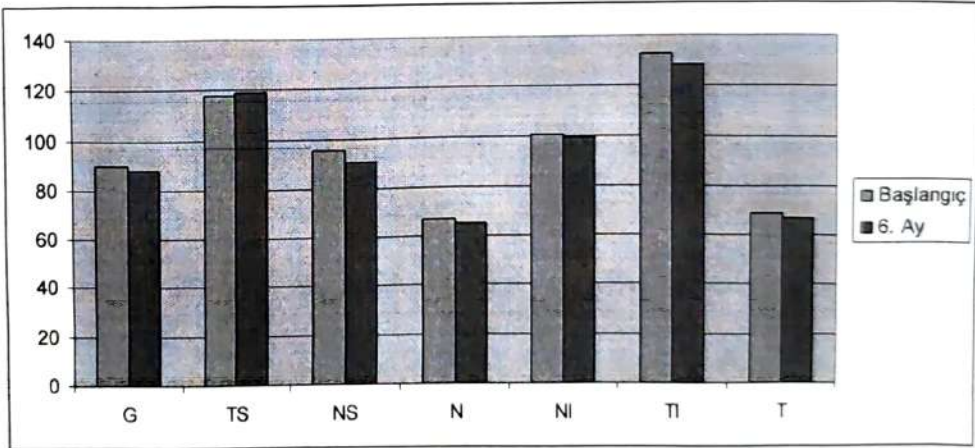


Şekil 4.3.: LTSK grubunun sağ göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

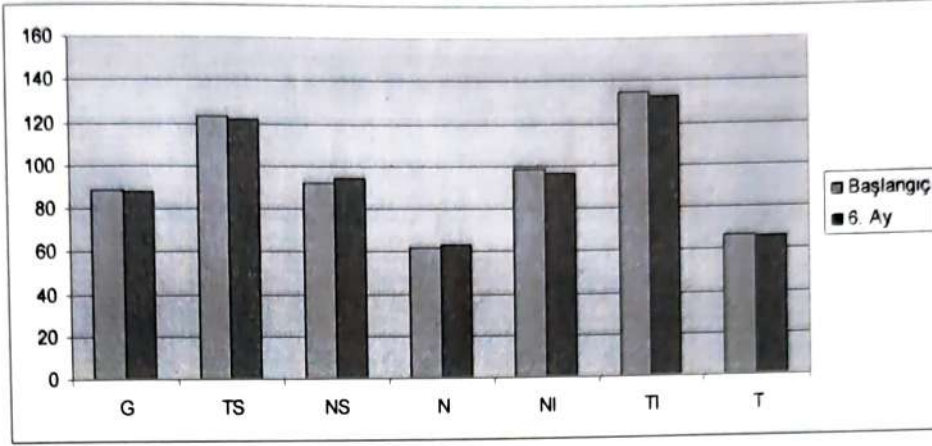


Şekil 4.4.: LTKS grubunun sol göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

DTSK grubunun sağ ve sol göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı şekil 4.5. ve şekil 4.6.' da gösterilmiştir.



Şekil 4.5.: DTSK grubunun sağ göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.



Şekil 4.6.: DTSK grubunun sol göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

Octopus otomatik perimetresi ile başlangıç ve 6. ayda görme alanı ölçümü yapıldı. Görme alanı değerlendirilmesinde Octopus G top programı seçildi. Değerlendirmede MD(mean deviasyon) ve sLV (loss variance) kullanıldı.

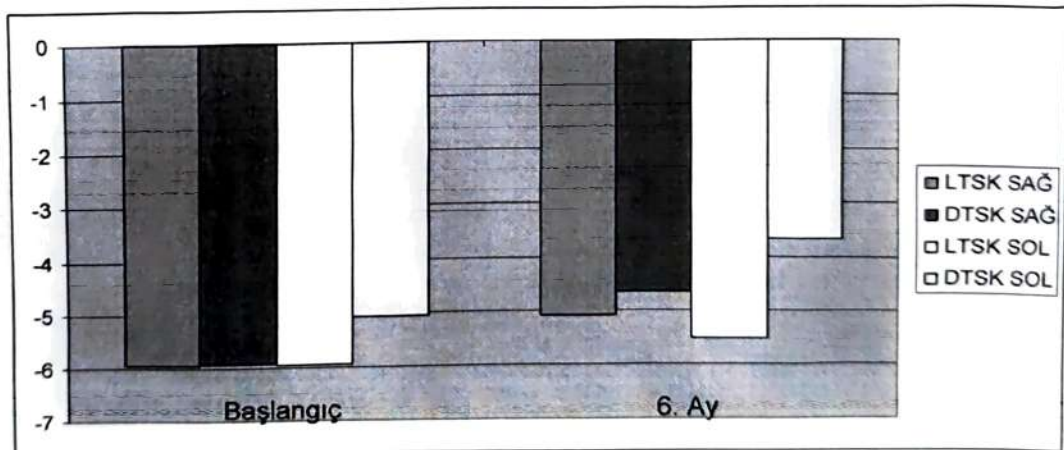
LTSK ve DTSK gruplarının MD dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay MD ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında sol gözde istatistiksel fark yokken ($p>0.05$), sağ gözde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Azalma yönündeki bu farklar uzun süreli fluktuasyon olarak değerlendirilmiştir. LTSK ve DTSK gruplarının MD dağılımı çizelge 4.11. ve şekil 4.7.' de verilmiştir.

Çizelge 4.11.: LTSK ve DTSK gruplarının MD dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	-5,96	2,75	-5,92	3,61	0,968
	Sol	-5,95	2,75	-5,06	3,45	0,389
6. ay	Sağ	-5,1	2,6	-4,68	2,99	0,628
	Sol	-5,53	2,74	-3,68	2,80	0,051
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P**: 0,004		P**: 0,039		
	Sol	P**: 0,463		P**: 0,000		

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.



Şekil 4.7.: LTSK ve DTSK gruplarının MD dağılımı.

LTSK ve DTSK gruplarının sLV dağılımına bakıldığında; LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında

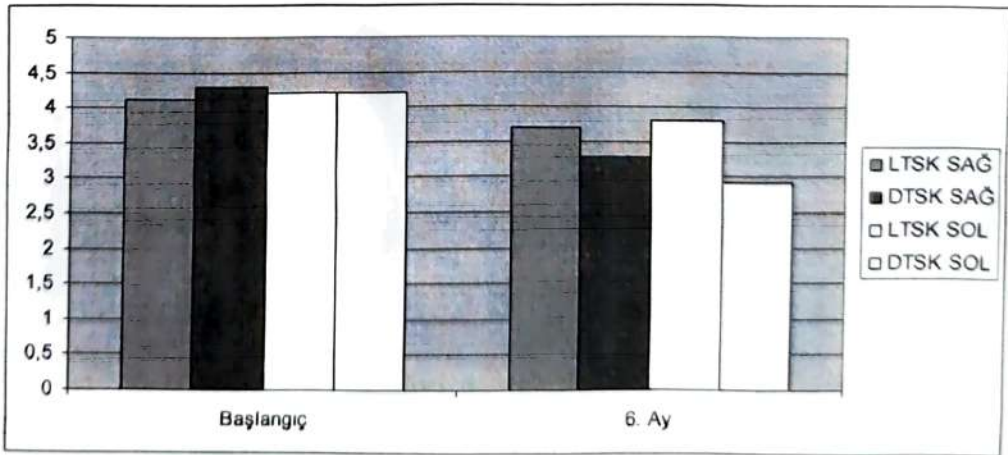
istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). Azalma yönündeki bu farklar uzun süreli fluktuasyon olarak değerlendirilmiştir. LTSK ve DTSK gruplarının sLV dağılımı çizelge 4.12. ve şekil 4.8.' de verilmiştir.

Çizelge 4.12.: LTSK ve DTSK gruplarının sLV dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		ORT.	SD	ORT.	SD	
Başlangıç	Sağ	4,12	1,76	4,3	1,40	0,717
	Sol	4,2	1,87	4,21	1,27	0,975
6. ay	Sağ	3,7	1,24	3,27	1,59	0,325
	Sol	3,8	1,51	2,92	1,08	0,058
Başlangıç- 6. ay	Sağ	P** : 0,150		P** : 0,020		
	Sol	P** : 0,162		P** : 0,000		

P*: Independent Samples T-Test.

P**: Paired Samples T-Test.



Şekil 4.8.: LTSK ve DTSK gruplarının sLV dağılımı.

LTSK ve DTSK grupları ilaç yan etkileri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Oküler İritasyon (yanma/batma) her iki grupta da en sık yan etkidir. Hiçbir yan etki olmaması ikinci sıklıkta gelirken, bunu hafif konjonktival hiperemi izlemiştir. Prostaglandin etkiye özgü bir hastada iris renginde koyulaşma, bir hastada da kirpiklerde hipopigmentasyona rastlanmıştır. Hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. LTSK ve DTSK gruplarının ilaç yan etkilerinin karşılaştırılması çizelge 4.13. ve çizelge 4.14.' de verilmiştir.

Çizelge 4.13.: Başlangıç LTSK ve DTSK gruplarının ilaç yan etkilerinin karşılaştırılması.

	LTSK		DTSK		P değeri
	n	%	n	%	P: 0,363
Yan etki yok	7	25	3	12	
Hafif Konjonktival Hiperemi	2	7,1	1	4	
Oküler İritasyon (Yanma/Batma)	16	57,1	21	84	
Oküler Ağrı	1	3,6	0	0	
İris renginde koyulaşma	1	3,6	0	0	
Kirpiklerde hipopigmentasyon	1	3,6	0	0	

P: Ki-Kare Testi

Çizelge 4.14.: Altıncı ay LTSK ve DTSK gruplarının ilaç yan etkilerinin karşılaştırılması.

	LTSK		DTSK		P değeri
	n	%	n	%	P: 0,295
Yan etki yok	13	52	9	37,5	
Oküler İrritasyon (Yanma/Batma)	10	40	15	62,5	
İris renginde koyulaşma	1	4	0	0	
Kirpiklerde hipopigmentasyon	1	4	0	0	

P: Ki-Kare Testi

Hastanın ilacı unutmadan kullanması kompliance, tarif edildiği şekilde saat ve dozlarına uyarak kullanması ise adherens olarak tarif edilebilir.

LTSK ve DTSK gruplarının compliance dağılımına bakıldığında; başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Her iki grupta da büyük çoğunluk ilaç alımını unutmamıştır. Haftada 3-4 kez ve haftada 4' den fazla olan en uyumsuz hastalar ise 3 (%12,5) ve 2 (%8,3) kişi olmak üzere DTSK grubundadır. Takip eden kontrollerde hastaların compliance artmıştır. Altıncı ayda haftada 3-4 kez ve haftada 4' den fazla olan en uyumsuz hastalar LTSK grubunda ve herikisinde de 1(%4,2) kişidir. LTSK ve DTSK gruplarının compliance dağılımı çizelge 4.15.' de verilmiştir.

Çizelge 4.15.: LTSK ve DTSK gruplarının kompiyans dağılımı.

	Başlangıç		1. ay		3. ay		6. ay	
	LTSK n (%)	DTSK n (%)	LTSK n (%)	DTSK n (%)	LTSK n (%)	DTSK n (%)	LTSK n (%)	DTSK n (%)
Unutmamış	16 (66,7)	13 (54,2)	15 (62,5)	16 (66,7)	16 (66,7)	15 (62,5)	17 (70,8)	19 (79,2)
Ayda 1-2 kez	2 (8,3)	0	6 (25)	1 (4,2)	7 (29,2)	7 (29,2)	4 (16,7)	3 (12,5)
Haftada 1-2 kez	6 (25)	6 (25)	2 (8,3)	5 (20,8)	0	1 (4,2)	1 (4,2)	2 (8,3)
Haftada 3-4 kez	0	3 (12,5)	0	1 (4,2)	0	1 (4,2)	1 (4,2)	0
Haftada 4' den fazla	0	2 (8,3)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	0	1 (4,2)	0
P değeri	P: 0,120		P: 0,208		P: 0,552		P: 0,629	

P: Ki-Kare Testi

Kompiyansı etkileyen faktörler incelendiğinde; (yaş, cinsiyet, glokom süresi, glokom ilacının kullanım süresi, ilacın dozu, GİB, kullandığı ilacın yan etkileri, ilave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı, sistemik ilaçlar günlük toplam tablet sayısı) araştırılan faktörlerden hiç birinin 1.ay, 3.ay ve 6.ayda kompiyansı etkilemediği bulunmuştur ($p>0.05$).

Başlangıç kompiyansı etkileyen faktörler incelendiğinde ise; başlangıç kompiyansın % 56,6 oranında LTSK ve DTSK ilacının kullanım süresine bağlı olarak şekillendiği anlaşılmaktadır ($p<0.05$). Diğer faktörler ise kompiyans üzerinde etkili bulunmamıştır. Başlangıç kompiyansı etkileyen faktörler çizelge 4.16.' da verilmiştir.

Çizelge 4.16.: Başlangıç kompliyansı etkileyen faktörler.

		P değeri
Yaş		0,866
Cinsiyet		0,504
Glokom süresi		0,873
Glokom için ilaç kullanım süresi		0,007
Glokom için ilaç dozu		0,725
GİB	Sağ	0,411
	Sol	0,721
Kullandığı ilacın yan etkileri		0,449
İlave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı		0,314
Sistemik ilaçlar günlük toplam tablet sayısı		0,683

Çoklu Lineer Regresyon Analizi P: 0,033 R Square: 0,566

LTSK ve DTSK gruplarının adherens dağılımına bakıldığında; başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). LTSK grubunda adherens başlangıç ve tüm kontrollerde, DTSK grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Her iki grupta da takip eden kontrollerde adherens artmıştır. LTSK ve DTSK gruplarının adherens dağılımı çizelge 4.17.' de verilmiştir.

Çizelge 4.17.: LTSK ve DTSK gruplarının adherens dağılımı.

	Başlangıç		1.ay		3.ay		6.ay	
	LTSK	DTSK	LTSK	DTSK	LTSK	DTSK	LTSK	DTSK
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
Uyum var	15 (62,5)	10 (41,7)	16 (66,7)	12 (50)	17 (70,8)	15 (62,5)	15 (62,5)	13 (54,2)
Uyum yok	9 (37,5)	14 (58,3)	8 (33,3)	12 (50)	7 (29,2)	9 (37,5)	9 (37,5)	11 (45,8)
P değeri	P: 0,149		P: 0,242		P: 0,540		P: 0,558	

P: Ki-Kare Testi

Adherensi etkileyen faktörler incelendiğinde; (yaş, cinsiyet, glokom süresi, glokom ilacının kullanım süresi, ilacın dozu, GİB, kullandığı ilacın yan etkileri, ilave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı, sistemik ilaçlar günlük toplam tablet sayısı) araştırılan faktörlerden hiç birinin başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda adherensi etkilemediği bulunmuştur ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Primer açık açılı glokom; açık ön kamara açısı ve 21 mmHg üzerinde göz içi basıncı ile birlikte, optik sinir liflerinde edinsel kayıp ve görme alanında anormalliklerle karakterize, erişkinlerde görülen, kronik, bilateral, sıklıkla asimetrik bir optik nöropatidir (1).

Glokom tedavisinin amacı hastanın görme fonksiyonunu ve yaşam kalitesini, sürdürülebilir bir maliyetle korumaktır (9).

Görme fonksiyonunu korumada etkisi kanıtlanmış tek seçenek GİB' nın düşürülmesidir. GİB' ndaki her 1 mmHg düşüşün glokom progresyonu riskini %10 azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (2).

GİB gün içinde kardiyak ve solunum aktivitesine göre saniyeler içinde veya menstruel sıklıya göre aylar içinde değişebilmektedir. Günlük GİB değişimi 3-6 mmHg arasında tespit edilmiştir. GİB genellikle sabahları daha yüksek olmaktadır. Bazı bireylerde GİB daha çok akşam üzeri-öğleden sonra yükselmektedir. Çalışmalar bunun dışında 2 farklı grup daha göstermiştir. Üçüncü grup akşam GİB yüksek olan grup ve 4. grup "düz" olarak isimlendirilen ve büyük değişimler göstermeyen gruptur(17).

Günlük GİB değişiminin 10 mmHg üzerinde olduğu kişilerde glokom ihtimali yüksek bulunmuştur. Glokom olan bireylerde bu varyasyonun çok daha abartılı olduğu ve gündüz çalışma saatlerinde GİB' nda yükselmenin daha belirgin olduğu görülmüştür (17).

GİB' nın sadece bir kez ölçümü, risk altındaki bir hastada görmeyi en fazla tehdit eden GİB' nın gözden kaçmasına neden olabilir. Bu nedenle diurnal ya da sirkadyen GİB ölçümleri, GİB değerlendirmeleri için daha güvenilir bir yöntemdir ve en etkili tedavinin başlamasını sağlamaktadır. Glokom tedavisinin amaçlarından biri de gün içerisinde GİB dalgalanmasını en aza indirmektir.

Monoterapi ile kontrol altına alınamayan glokom hastalarında tedaviye genellikle ikinci bir antiglokomatöz ilaç eklenir. Birçok çalışmada hedef göz içi basıncına ulaşılabilmesi için çoğunlukla çoklu ilaç kullanımlarının gerekli olduğu gösterilmiştir (3,4).

Çalışmalar göstermektedir ki günde ikiden fazla damla kullanımı ile hastanın uyumu doğrusal olarak azalmaktadır. Bu sebeple daha az sayıda damla ile etki eden ilaçlar veya sabit kombinasyonlar tercih edilir (72).

Kombine tedaviler fazla ilaç kullanımını azaltırlar ve etkin tedavi sağlar. Kullanım kolaylığı vardır ve ilaç uyumsuzluğunu en aza indirirler. Maliyeti düşürür, lokal ve sistemik yan etkileri azaltır. İlave etki ile GİB' nı düşürmedeki etkileri fazla olup diüurnal GİB değerlerini daha etkin kontrol altında tutarlar (72).

Göz içi basıncını düşürücü etkilerini; prostaglandin analogları üveoskleral dışa akımı artırarak, beta blokerler ve karbonik anhidraz inhibitörleri ise hüümör aköz yapımını azaltarak gösterirler.

İlk sabit kombine ilaç, % 2' lik dorzolamid ve % 0.5' lik timolol maleat kombinasyonudur, 1998 yılında kullanıma sunulmuştur. Dorzolamid (karbonik anhidraz inhibitörü) ve timolol maleat (non-selektif beta bloker) içerir, her ikisi de hüümör aköz yapımını azaltırlar, ancak farklı mekanizma kullanırlar. Günde iki kez kullanılmaktadır. GİB' nda %30-35 oranında düşüş sağladığı gösterilmiştir. Diüurnal GİB değişimlerini de belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir (80, 81).

Diğer bir sabit kombinasyon ilaç ise % 0.005' lik latanoprost ve % 0.5' lik timolol maleat içeren kombinasyondur. Bu sabit kombinasyon 2001 yılında kullanıma girmiştir. Latanoprost üveaskleral dışa akımı artırırken, timolol aköz hüümör yapımını azaltarak sabit kombinasyonda görev alır ve birlikte GİB' nda %20-35' lik bir düşüş sağlarlar. Sabit kombinasyon tedavisi akşam tek dozda kullanılır. Gün içi basınç dalgalanmalarını da etkin bir şekilde kontrol altında tutmaktadır (80, 81).

PAAG tanısı ile en az bir aydır takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan, latanoprost-timolol sabit kombinasyonu (LTSK) kullanan 24 hastanın 44 gözü, dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu (DTSK) kullanan 24 hastanın 35 gözü olmak üzere toplam 48 hastanın 79 gözü üzerinde, 6 aylık bir takiple yapılan çalışmamızda; her iki ilacında GİB' nı etkin bir şekilde kontrol edebildiğini gördük. LTSK ve DTSK gruplarının başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB' ları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük. LTSK grubunda; başlangıç GİB seviyesi ile 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB' ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük. DTSK grubunda; başlangıç

GİB seviyesi ile 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB' ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük.

Çalışmamızda hastaların 3. aydaki kontrollerinde, GİB' nın gün içi (diurnal) dalgalanma dağılımına, saat 08:00, 12:00 ve 16:00' da, GİB' ları ölçülerek bakıldı. Saat 08:00-12:00 ve 08:00-16:00 GİB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Çalışmamızda her iki ilacında GİB' nın gün içi dalgalanmalarını etkin bir şekilde kontrol ettiğini ve birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük.

Shin ve ark. çalışmalarında latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu ile dorzolamid-timolol sabit kombinasyonunu karşılaştırmış ve günde 3 ölçüm yapılan diurnal varyasyona göre latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu, dorzolamid-timolol maleat sabit kombinasyonundan 1mmHg daha fazla göz içi basıncı düşüşü sağlamıştır. Latanoprost-timolol grubunda GİB' nda 27.9 ± 3.6 mmHg değerleri üzerinden 9.4 ± 0.27 mmHg'lık bir düşüş görülmüş (%33.5), dorzolamid-timolol grubuna ise GİB' nda 27.5 ± 3.1 mmHg değerleri üzerinden 8.4 ± 0.26 mmHg'lık bir düşüş gösterilmiştir (%30.3). İki grubun sağladığı GİB düşüşleri kıyaslandığında, latanoprost-timolol tedavisinin anlamlı olarak ($p=0.017$) daha etkin olduğu gözlenmiştir.

Latanoprost-timolol ve dorzolamid-timolol sabit kombinasyonlarının karşılaştırıldığı Konstas ve ark. çalışmalarında, benzer başlangıç GİB olan olgular incelenmiş, her iki saatte bir göz içi basıncı 12 saat boyunca ölçülmüştür. Latanoprost-timolol tedavisi uygulanan grupta ulaşılan GİB değeri 17.3 ± 2.2 mmHg iken, dorzolamid-timolol grubunda bu değer 17.0 ± 2.0 mmHg olarak bulunmuş ve aralarında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Siesky ve ark. dorzolamid-timolol sabit kombinasyonunu ile latanoprost timolol maleat kombine kullanımını karşılaştırmıştır. GİB' nı dorzolamid-timolol sabit kombinasyonu %13.9, latanoprost timolol maleat kombine kullanımını ise %12.2 oranında düşürmüştür. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (93).

Cvenkel ve ark. PAAG ve OH' lu 32 hastada, latanoprost-timolol ve dorzolamid-timolol sabit kombinasyonlarını çapraz değiştirerek, ortalama diurnal

GİB ve bu ilaçların yan etkilerini incelemişlerdir. Ortalama diurnal GİB DTSK' da 19.5 ± 3.2 mmHg, LTSK' da ise 18.9 ± 3.4 mmHg ($p = 0.12$) bulunmuş ve aralarında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yan etkilere bakıldığında da anlamlı bir fark izlenmemiştir (94).

Feldman ve ark. yaptığı çalışmada her sabah verilen latanoprost- timolol maleat sabit kombinasyonu, dorzolamid- timolol maleat sabit kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve 3 noktalı diurnal eğride latanoprost- timolol maleat sabit kombinasyonunun GİB' nı daha fazla azalttığı gösterilmiştir (95).

Latanoprost-timolol sabit kombinasyonu ile bimatoprost-timolol sabit kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada, ortalama diurnal basınçta latanoprost-timolol kombinasyonu 2.1 mmHg, bimatoprost-timolol kombinasyonu ise 2.8 mmHg' lık bir düşüş sağlamış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.0214$) bulunmuştur (96).

Dorzolamid-timolol ve brimonidin-timolol sabit kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada, 4 haftalık tedavi süreci sonunda GİB' nda ortalama düşüş, brimonidine-timolol grubunda 7.8 ± 1.9 mmHg, dorzolamid-timolol grubunda ise 7.4 ± 1.8 mmHg ($p=0.430$) olarak bulunmuştur (97).

Glokom tanısında ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde görme alanı ölçümü en güvenilir yöntemdir.

Çalışmamızda, LTSK ve DTSK gruplarının başlangıç ve 6.aydaki kontrollerinde Octopus otomatik perimetresi ile görme alanı ölçümü yapıldı. Değerlendirmede MD ve sLV kullanıldı.

LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6.ay MD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki ilaç grubunda da başlangıça göre 6.ay ölçümlerinde MD değerinde azalma, sLV değerinde ise sadece DTSK grubunda bir azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Göz içi basıncının 18mmHg ve altında olduğu glokom hastalarında, AGIS(Advanced Glaucoma Intervention Study) grubu, 6 yıllık takip döneminde ilave bir görme alanı kaybı olmadığını göstermişlerdir (13).

Optikal koherens tomografi retina sinir lifi tabakası kalınlık analizi yapabilen bir cihazdır. Çalışmalarda glokomlu ve normal gözleri birbirinden ayırt edebildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda Spectral OKT ile başlangıç ve 6. ayda RSLT kalınlık analizi yapıldı. Bütün gözler için ortalama peripapiller RSLT kalınlıkları, genel ve temporosüperior (TS), nasalsüperior (NS), nasal (N), nasalinferior (NI), temporoinferior (TI), temporal (T) olmak üzere altı sektörde mikron olarak saptandı. LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6.ay ortalama peripapiller RSLT kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da başlangıca göre 6.ay ölçümlerinde azalma ve artma yönünde değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da hastalık ilerlemesi olarak değerlendirilmedi.

Yaşla beraber OKT ile yapılan RSLT kalınlık ölçümlerinde her 10 yıllık yaşlanma ile RSLT kalınlığında yaklaşık 1 μm 'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada RSLT kalınlığı ile görme alanı testleri arasında da yüksek derecede korelasyon saptanmıştır (55).

Üstündağ'ın normal, oküler hipertansiyonlu ve primer açık açılı glokomlu, toplam 469 gözde yaptığı çalışmada; normal ve oküler hipertansiyonlu gözler ile glokomlu gözler arasında ortalama RSLT kalınlıklarında anlamlı farklar olduğu ve OKT ile saptanan RSLT kalınlık ölçümlerinin görme alanı global indeksleri ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (56).

Glokomda fokal görme alanı defektleri veya redfree fotoğraflarla saptanan fokal RSLT defektleri ile OKT peripapiller RSLT ölçümlerinde saptanan fokal defektler arasında büyük oranda korelasyon olduğu da bildirilmiştir (57).

OKT' nin glokom hastalarında uzun vadede görme alanı ile karşılaştırılarak glokom progresyonunu saptama yeteneğini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada, ortalama 5 yıl boyunca görme alanı ve OKT ile takip edilen glokom şüphesi veya glokomu olan 37 hastanın 64 gözünde hastalığın progresyonu değerlendirilmiştir. Gözlerin %66' sında herhangi bir progresyon olmazken, %22' sinde görme alanında değişiklik olmaksızın peripapiller RSLT kalınlığında OKT ile azalma saptandığı bildirilmiştir. Bu sonuç glokom takibinde, henüz fonksiyonel kayıplar ortaya çıkmadan önce OKT ile anatomik değişikliklerin ortaya konabileceğini göstermektedir (58).

Tayland popülasyonunda yapılan çalışmada normatif verilerden %10 oranında daha kalın RSLT tespit edilmiştir (59).

Perente ve ark. nın RSLT kalınlığı ile yaş ve cinsiyet ilişkisini araştıran, herhangi bir optik sinir hastalığı varlığı araştırılmaksızın bireylerin randomize edilerek dahil edildikleri Türkiye’ de yapılan çalışmalarında, RSLT kalınlığı üzerine yaşın etkisini önemsiz bulurken, kadın cinsiyetinde ise RSLT kalınlığını daha fazla bulmuşlardır (60).

Eser ve ark. nın çalışmalarında da sağlıklı Türk toplumu RSLT kalınlığı cihazın normatif verilerinden %6,1 ile % 8 oranında daha kalın bulunmuştur (61).

Çalışmamızda başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda ilaç yan etkilerine bakıldı. LTSK ve DTSK gruplarında ilaç yan etkileri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Oküler İrritasyon (yanma/batma) her iki grupta da en sık yan etkiydi. Hiçbir yan etki olmaması ikinci sıklıkta gelirken, bunu hafif konjonktival hiperemi izledi. Prostaglandin etkiye özgü bir hastada iris renginde koyulaşma, bir hastada da kirpiklerde hipopigmentasyona rastlandı. Hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmadı.

Shin ve ark. çalışmalarında latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu ile dorzolamid-timolol sabit kombinasyonunu karşılaştırmış, yan etkiler değerlendirildiğinde tek anlamlı fark, göz ağrısı şikayetinde bulunmuştur. Göz ağrısı, latanoprost-timolol grubunda %11.7, dorzolamid-timolol grubunda ise %4.0 olarak bulunmuş ve aradaki fark anlamlı olarak kabul edilmiştir (91).

Latanoprost-timolol ve dorzolamid-timolol sabit kombinasyonlarının karşılaştırıldığı Konstas ve ark. çalışmalarında, yan etkilere bakıldığında latanoprost-timolol grubunda konjonktival hiperemi, dorzolamid-timolol grubunda ise ağızda acı tat şikayeti anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (92).

Cvenkel ve ark. PAAG ve OH’ lu 32 hastada, latanoprost-timolol ve dorzolamid-timolol sabit kombinasyonlarını çapraz değiştirerek, bu ilaçların yan etkilerini incelemişlerdir. Ancak arada anlamlı bir fark izlenmemiştir (94).

Latanoprost-timolol sabit kombinasyonu ile bimatoprost-timolol sabit kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada, yan etkilere bakıldığında, en sık kaşıntı (%18.8 latanoprost-timolol, %25.0 bimatoprost-timolol), yabancı cisim hissi (%31.3 latanoprost-timolol, %25 bimatoprost-timolol) ve konjonktival hiperemi tespit edilmiş ancak yan etkiler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (96).

Dorzolamid-timolol ve brimonidin-timolol sabit kombinasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada, oküler yan etkiler karşılaştırıldığında ise gözde yanma, batma şikayetinin, dorzolamid-timolol grubunda anlamlı ($p=0.027$) olarak daha yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır (97).

Tedaviye uyum tedavi başarısını etkileyen temel noktalardandır. Çoklu ilaç kullanımları ve komplike tarifler tedaviye uyumu azaltmaktadır (5). Hastalar ilaçlarını eksik ya da fazla kullanabilmektedirler. Özellikle benzalkonyum klorid olmak üzere kullanılan prezervan maddelerin, ilerde glokom cerrahisini bile tehlikeye sokabilecek düzeyde toksik etkileri gösterilmiştir (6). Sabit kombinasyonların kullanımı daha konforlu olmakta, hasta uyumu ve çoklu tedavi etkinliği artmakta, prezervan maddelere bağlı yan etkiler azalmaktadır.

Glokom hastalarının büyük bir oranı yaşlı hasta olması, hastalığın asemptomatik olması nedeniyle günlük yaşantıda ilaç kullanmasının bir değişikliğe neden olmaması, uyumla ilgili sorunlara neden olmaktadır. Bu hastaların büyük oranında diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi diğer sistemik kronik hastalıkların da bulunması hem kognitif açıdan hem de total ilaç kullanımı açısından tedaviye uyumu azaltmaktadır. Koruyucu tedavi yaklaşımlarında hasta uyumu, akut semptomatik hastalıklara göre daha düşük olmaktadır. Glokomda santral görmenin terminal döneme kadar etkilenmemesi, hastaların hastalığın potansiyel tehlikelerini anlamasında güçlükler doğurmaktadır.

Hastanın ilacı unutmadan kullanması kompiyans, tarif edildiği şekilde saat ve dozlarına uyarak kullanması ise adherens olarak tarif edilebilir.

Çalışmamızda LTSK ve DTSK gruplarında kompiyans; başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda değerlendirildi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da büyük çoğunluk ilaç alımını unutmadı. Başlangıçta haftada 3-4 kez ve haftada 4' den fazla olan en uyumsuz hastalar ise 3 (%12,5) ve 2 (%8,3) kişi olmak üzere DTSK grubundaydı. Takip eden kontrollerde hastaların kompiyansı arttı. Altıncı ayda haftada 3-4 kez ve haftada 4' den fazla olan en uyumsuz hastalar LTSK grubunda ve herikisinde de 1(%4,2) kişiydi.

Kompiyansı etkileyen faktörler incelendiğinde; (yaş, cinsiyet, glokom süresi, glokom ilacının kullanım süresi, ilacın dozu, GİB, kullandığı ilacın yan

etkileri, ilave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı, sistemik ilaçlar günlük toplam tablet sayısı) araştırılan faktörlerden hiç birinin 1.ay, 3.ay ve 6.ayda kompiyansı etkilemediği bulundu. Başlangıç kompiyansı etkileyen faktörler incelendiğinde ise; başlangıç kompiyansın % 56,6 oranında LTSK ve DTSK ilacının kullanım süresine bağlı olarak şekillendiği anlaşıldı. Diğer faktörler ise kompiyans üzerinde etkili bulunmadı.

LTSK ve DTSK gruplarında adherens; başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda değerlendirildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. LTSK grubunda adherens başlangıç ve tüm kontrollerde, DTSK grubuna göre daha yüksek olarak bulundu. Her iki grupta da takip eden kontrollerde adherens arttı.

Adherensi etkileyen faktörler incelendiğinde; (yaş, cinsiyet, glokom süresi, glokom ilacının kullanım süresi, ilacın dozu, GİB, kullandığı ilacın yan etkileri, ilave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı, sistemik ilaçlar günlük toplam tablet sayısı) araştırılan faktörlerden hiç birinin başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda adherensi etkilemediği bulundu ($p>0.05$).

Nordstrom ve ark. topikal glokom tedavilerine hasta uyumunu, beta blokerler, prostaglandinler, alfa agonistler ve karbonik anhidraz inhibitörlerini içeren dört grupta değerlendirmişlerdir. Adherensin en iyi olduğu grubu prostaglandinler olarak bulmuşlardır (98).

Eren ve ark. çalışmalarında hastalara reçete edilen ilaç sayısı ortalama 1.55 ± 0.57 , günlük önerilen damla sayısı ortalama 2.42 ± 1.17 iken; hastaların kullandığı ilaç sayısını ortalama 1.45 ± 0.60 , günlük uyguladıkları damla sayısını ise 2.25 ± 1.16 olarak bulmuşlardır. Mükemmel uyum oranı (ilaç devamlılığı, saat uyumu ve damlalar arası süre uyumu tam olan hastalar) %69.1 olarak bulunmuştur. Kullanılan ilaç ve damla sayısı arttıkça ve görme keskinliği azaldıkça saat uyumunun azaldığı, iki damla arasında gerekli zamanı bırakma oranının azaldığı ve istatistiksel anlamlı olmasa da ilaç kullanma oranının azaldığı tespit edilmiştir. Glokom ilacının tipi, yaş, cinsiyet, glokom tipi, sistemik hastalık varlığı/sayısı ve sosyal güvence, glokom süresi ile uyum oranları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Glokom bilgisi ve eğitim seviyesi ile saat uyumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (99).

6. SONUÇLAR

Dorzolamid-timolol ile latanoprost-timolol sabit kombinasyonlarının PAAG' lu hastalarda; göz içi basıncı ve göz içi basıncının gün içi dalgalanması üzerine olan etkisini, bu ilaçların yan etkilerini, görme alanı ve retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki değişimleri karşılaştırmak ve tedaviye hasta uyumunu değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmamızda şu sonuçlar elde edildi.

1. Her iki ilaçta GİB' nı etkin bir şekilde kontrol edebildi. LTSK ve DTSK gruplarının başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB' ları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
2. LTSK grubunda; başlangıç GİB seviyesi ile 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB' ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. DTSK grubunda; başlangıç GİB seviyesi ile 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB' ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
3. Hastaların 3. aydaki kontrollerinde, her iki ilaçta GİB' nın gün içi dalgalanmalarını etkin bir şekilde kontrol etti. Saat 08:00-12:00 ve 08:00-16:00 GİB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. İlaçlar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
4. Her iki ilaç grubunda da başlangıca göre 6.ay görme alanı ölçümlerinde MD değerinde azalma, sLV değerinde ise sadece DTSK grubunda bir azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. LTSK ve DTSK grupları arasında başlangıç ve 6.ay MD ve sLV ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
5. LTSK ve DTSK grupları başlangıç ve 6.ay ortalama peripapiller RSLT kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta da başlangıca göre 6.ay ölçümlerinde azalma ve artma yönünde değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunsada hastalık ilerleme bulgusu olarak değerlendirilmedi.
6. LTSK ve DTSK grupları arasında başlangıç ve diğer kontrollerde ilaç yan etkileri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Oküler İrritasyon (yanma/batma) her iki grupta da en sık yan etkiydi. Hiçbir yan etki olmaması ikinci sıklıkta gelirken, bunu hafif konjonktival hiperemi izledi. Prostaglandin etkiye özgü bir hastada iris renginde koyulaşma, bir hastada da kirpiklerde hipopigmentasyona rastlandı. Hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmadı.

7. LTSK ve DTSK gruplarında kompliance; başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda değerlendirildi ve İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta da büyük çoğunluk ilaç alımını unutmadı. Başlangıçta haftada 3-4 kez ve haftada 4' den fazla olan en uyumsuz hastalar ise 3 (%12,5) ve 2 (%8,3) kişi olmak üzere DTSK grubundaydı. Takip eden kontrollerde hastaların compliance'ı arttı. Altıncı ayda haftada 3-4 kez ve haftada 4' den fazla olan en uyumsuz hastalar LTSK grubunda ve herikisinde de 1(%4,2) kişiydi.
8. Compliance'ı etkileyen faktörler incelendiğinde; (yaş, cinsiyet, glaukom süresi, glaukom ilacının kullanım süresi, ilacın dozu, GİB, kullandığı ilacın yan etkileri, ilave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı, sistemik ilaçlar günlük toplam tablet sayısı) araştırılan faktörlerden hiç birinin 1.ay, 3.ay ve 6.ayda compliance'ı etkilemediği bulundu. Başlangıç compliance'ı etkileyen faktörler incelendiğinde ise; başlangıç compliance'ın % 56,6 oranında LTSK ve DTSK ilacının kullanım süresine bağlı olarak şekillendiği anlaşıldı. Diğer faktörler ise compliance üzerinde etkili bulunmadı.
9. LTSK ve DTSK gruplarında adherens; başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda değerlendirildi ve İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. LTSK grubunda adherens başlangıç ve tüm kontrollerde, DTSK grubuna göre daha yüksek olarak bulundu. Her iki grupta da takip eden kontrollerde adherens arttı.
10. Adherensi etkileyen faktörler incelendiğinde; (yaş, cinsiyet, glaukom süresi, glaukom ilacının kullanım süresi, ilacın dozu, GİB, kullandığı ilacın yan etkileri, ilave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı, sistemik ilaçlar günlük toplam tablet sayısı) araştırılan faktörlerden hiç birinin başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda adherensi etkilemediği bulundu.

7. ÖZET

Çalışmamızda PAAG' lu hastalarda, dorzolamid-timolol (DTSK) ve latanoprost-timolol (LTSK) sabit kombinasyonlarının etkilerini karşılaştırmayı ve tedaviye hasta uyumunu değerlendirmeyi amaçladık.

PAAG tanısı ile daha önce en az bir aydır takip edilen ve çalışma kriterlerine uyan, LTSK kullanan 24 hastanın 44 gözü, DTSK kullanan 24 hastanın 35 gözü olmak üzere toplam 48 hastanın 79 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların rutin oftalmolojik muayeneleri, GİB ölçümü, gonyoskopik muayeneleri, görme alanı (GA) ve peripapiller retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizi yapıldı. Hastalar 6 ay takip edildi ve 1.ay, 3.ay ve 6. aylarda kontrole çağırıldı. GA ve RSLT kalınlık analizi 6.ayda tekrarlandı.

Her iki ilacında etkin bir GİB kontrolü sağladığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi. Üçüncü ayda gün içi GİB dalgalanmalarına bakıldı. Her iki ilaçta GİB dalgalanmalarını etkin bir şekilde kontrol etti ve iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

GA ve ortalama peripapiller RSLT kalınlık ölçümlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Başlangıç ve altıncı ay karşılaştırıldığında, MD ve sLV değerlerinde azalma, ortalama peripapiller RSLT kalınlık ölçümlerinde ise azalma ve artma yönünde değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunsada hastalık ilerleme bulgusu olarak değerlendirilmedi.

İlaçların yan etkilerine bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Oküler iritasyon (yanma/batma) her iki grupta da en sık yan etkiydi.

Kompliyans ve adherens incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da büyük çoğunluk ilaç alımını unutmadı. Takip eden kontrollerde, iki grupta da kompliyans ve adherens arttı. İlaç kullanım süresinin kompliyansı etkileyebildiği bulundu.

Sonuç olarak her iki ilacında, GİB' nı ve gün içi dalgalanmalarını etkin ve klinik olarak yeterli bir şekilde kontrol edebildiği, tolere edilebilir yan etkilere sahip oldukları ve hastaların tedavi uyumlarının yüksek olduğu görüldü.

Anahtar sözcükler: Primer açık açılı glokom, sabit kombinasyonlar, göz içi basıncının gün içi dalgalanması, retina sinir lifi tabakası, kompliyans.

8. ABSTRACT

In our study we aimed to compare the effects of fixed combinations of DTFC and LTFC at POAG patients and assess the patient compatibility to treatment.

44 eyes of 24 patients taking LTFC, 35 eyes of 24 patients taking DTFC and totally 79 eyes of 48 patients were included in this study who have been followed at least a month and met the study criteria. Patients had underwent to routine ophthalmologic examination with IOP measurement, gonioscopy, perimetry and peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness analyse. Patients were followed for 6 months and invited to visits at 1st, 3rd. and 6th months. Perimetry and RNFL analyse were repeated at 6th month.

Both medicines had efficiently controlled the IOP and statistically no significant difference was observed. At 3rd month, diurnal IOP fluctuations were assessed. Both medicines had efficiently controlled the diurnal IOP fluctuations and there was no significant difference between them.

There was no statistically significant difference between two groups' perimetries and RNFL thickness measurements. Compared to initial values, there was statistically significant decrease at MD and sLV values and a decrease and increase at different portions of mean peripapillary RNFL thickness, however this was not assessed as a sign of progression at disease.

For the side effects of medicines, there was no statistically significant difference between two groups. Ocular irritation (burning/ stinging) was the most common side effect at two groups.

When compliance and adherence were assessed, there was no statistically significant difference between these two groups. Vast of patients did not forget to take their medicines at two groups. At following visits, compliance and adherence were improved at both two groups. It is detected that duration of medicine use may effect the compliance.

As a result it is observed that both two medicines controlled the IOP and diurnal fluctuations clinically efficient and effectively, had reasonable side effects and had high patient compatibility to treatment.

Key words: Primary open-angle glaucoma, fixed combinations, diurnal variation of intraocular pressure, retinal nerve fiber layer, compliance.

9. KAYNAKLAR

1. Zimmerman R, Sakıyalak D, Krupin T, Rosenberg LF. Primary open-angle glaucoma. Yanoff M., Duker JS. Ophthalmology. Second edition, Mosby, 2004. Section 12 Glaucoma. Chapter 220
2. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al. Factors of glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol. 2003; 121: 48-56.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002 ; 120: 701-713.
4. Collaborative Normal Tension Glaucoma Study Group: The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998;126:498- 505
5. Patel SC, Spaeth GL: Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. Ophthalmic Surg. 1995; 26(3): 233-6
6. Miyake K, Ota I, Igarashi N, et al.: Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. Arch Ophthalmol. 2001;119:387-394.
7. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996; 80: 389–393.
8. Coleman AL. Glaucoma. Lancet. 1999 ;354(9192):1803-10.
9. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 2008,

3rd Edition.

10. Kanski JJ. PAAG. Clinical Ophthalmology. Sixth edition, Butterworth-Heinemann Medical, London, 2007; 382.

11. Turaçlı ME. Açık açılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi. 2004;13:1; 1-5.

12. Turaçlı ME. Primer açık açılı glokom. Glokom, Türk Oftalmoloji Derneği eğitim yayınları no:9, 2009; 16-23.

13. The AGIS Investigators . 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): American J Ophthalmol 2000; 130: 429-40.

14. Ertürk H. Primer açık açılı glokom. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS: Glokom, Ankara, SFN, 2003; 69-76

15. Orhan M. PAAG etiyoloji ve fizyopatolojisi. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji. 2004;13:1; 6-12.

16. Pasquale LR, Kang JH. Lifestyle, nutrition, and glaucoma. J Glaucoma 2009;18;423-428

17. Orhan M. Hümör aköz dinamiği. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI: Glokom, Ankara, SFN, 2003; 4-10.

18. Suyugül N. Glokomun sınıflandırılması, epidemiyolojisi ve genetiği. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç IS: Glokom, Ankara, SFN, 2003; 63-68.

19. Lin HJ, Chen WC, Tsai FJ, Tsai SW. Distributions of p53 codon 72 polymorphism in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2002;86:767-770.
20. Fingert JH, Stone EM, Sheffield VC, Alward WL. Myocilin glaucoma. *Survey of Ophthalmology* 2002; 47; 6; 547-561.
21. Mastropasqua L, Lobefalo L, Mancini A, Ciancaglini M, Palma S. Prevalence of myopia in open angle glaucoma. *European journal of ophthalmology* 1992; 2(1): 33-5.
22. Ko YC, Liu CJL, Chou JCK, Chen MR, Hsu WM, Liu JH. Comparisons of risk factors and visual field changes between juvenile-onset and late-onset primary open angle glaucoma. *Ophthalmologica* 2002;216:27-32.
23. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1997;81:743-747.
24. Hulsman CAA, Westendorp ICD, Ramrattan RS, Wolfs RCW, Witteman JCM, et al. Is Open-Angle Glaucoma Associated with Early Menopause? The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:138-44.
25. Hamard P, Hamard H, Dufaux J, Quesnot S. Optic nerve head blood flow using a laser Doppler velocimeter and haemorheology in primary open angle glaucoma and normal pressure glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1994;78:449-453.
26. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YCA. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma*. 2005;14:344-50.
27. Lee j, Lee CH, Choi J, Yoon SY, Sung KR, et al. Comparison Between Dynamic Contour Tonometry and Goldmann Applanation Tonometry. *Korean J Ophthalmol*. 2009 March; 23(1): 27-31.

28. Erdurmuş M, Totan Y ,Yağcı R, Aydın B, Hepşen İF. Primer Açık Açılı Glokom ve Oküler Hipertansiyonda Dinamik Kontur Tonometre ve Non-Kontakt Tonometrenin Karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2007, 16:108-113
29. Erdurmuş M, Yağcı R, Aydın B, Totan Y. Dinamik kontur tonometre ile göz içi basıncı ölçümü üzerine santral kornea kalınlığı, kornea kurvatürü ve aksiyel uzunluğun etkisi. Medical Network. 2008;15: 14-18.
30. Öztürk F, Küsbeci T, Yavaş G, Ermiş SS, Kaplan Ü, İnan ÜÜ. Pascal Dinamik Kontur Tonometre ile Ölçülen Göz İçi Basınç Değerlerinin Goldmann Applanasyon Tonometresi, Non Kontakt Tonometre ve Tonopen ile Karşılaştırılması ve Santral Kornea Kalınlığının Etkisi. J Glokom-Katarakt 2006, Cilt 1, Sayı 3 Sayfalar: 171-175.
31. Aykan Ü, Erdurmuş M, Yılmaz B, Aydın A. Dinamik Kontur Tonometre Ölçümlerinin Değişkenliği ve Oküler Biyometrik Faktörlerle İlişkisi. T. Oft. Gaz. 2009, 39, 425-429.
32. Kotecha A, White ET, Shewry JM, Garway-Heath DF. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. Br J Ophthalmol. 2005;89:1572-1575.
33. Öge İ. Ön Kamara ve Açık. Turaçlı E, Önal M, Yalvaç IS. Glokom, Ankara, SFN, 2003; 11-17.
34. Kanski JJ. Glokomlar. Klinik Oftalmoloji, Dördüncü baskı. Çeviri Ed: Orağlı K.M. Great Britain Butterworth-Heinemann LTD. 1999, S:183-262
35. Üstündağ C. Gonyoskopi. Glokom, Türk Oftalmoloji Derneği eğitim yayınları no:9, 2009; 159-165.

36. Ocakoğlu Ö. Optik Sinir Başı Muayene Yöntemleri. Turaçlı E, Önel M, Yalvaç IS. Glokom, Ankara, SFN, 2003; 25-33.
37. Yıldırım E. Glokomatöz Optik Atrofi. Turaçlı E, Önel M, Yalvaç IS. Glokom, Ankara, SFN, 2003; 21-24.
38. Akar Y, Orhan M, Bozkurt B, İrkeç M. Türk toplumu disk alanının diğer toplumlarla karşılaştırılması. Medical Network Oftalmoloji, 2002,9(3):282-284.
39. Yücel İ, Durukan AH, Akar Y, Bayraktar MZ, Hürmeriç V. Sağlıklı insanlarda nöroretinal rim konfigürasyonunun incelenmesi. Türk Oftalmoloji Gazetesi, 2004,34(1):61-66.
40. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. Survey Ophthalmology. 1999 Jan-Feb;43(4):293-320.
41. Akar Y, Yücel İ, Özel A. Oküler hipertansiyon hastalarında farklı metodlarla elde edilen vertikal çukur/disk oranı ölçüm uyumlarının karşılaştırılması. Medical Network Oftalmoloji. 2004,11(2):119-122
42. Şakalar YB, Ünlü K, Keklikçi SU, Çaça İ, Arı Ş, Balsak S, Akkuş Z. Asistan göz hekimlerinin dikey C/D oranı ölçümleri ile optik kohorens tomografi sonuçlarının karşılaştırılması. Türk Oftalmoloji Gazetesi, 2008,38(1):28-32.
43. Yalvaç I. Primer açık açılı glokom tanısı. T Klin Oftalmoloji. 2004; 13: 16-28.
44. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991 Nov 22; 254(5035):1178-81.
45. Hrynchak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. Optom Vis Sci. 2000 Jul;77(7):347-56.

46. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226(6):522-530.
47. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disk morphometry in high myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226(6):587-590.
48. Üstündağ C. Retina Sinir Lifi Tabakası Analizi. Turaçlı E, Önoğlu M, Yalvaç İS. *Glokom*, Ankara, SFN, 2003; 34-40.
49. Wojtkowski M, Srinivasan VJ, KO TH, Fujimoto JG, Kowalczyk A, Duker JS. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express* 2004; 12(11): 2404-2422.
50. De Boer JF, Cense B, Park BH, Pierce MC, Tearney GJ, Bouma BE. Improved signal-to-noise ratio in spectral-domain compared with time-domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2003; 28(21): 2067-2069.
51. Nassif N, Cense B, Park BH, Yun SH, Chen TC, Bouma BE, et al. In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2004; 29(5): 480-482.
52. Chen TC, Cense B, Pierce MC, Nassif N, Park BH, Yun SH, et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Arch Ophthalmol*. 2005; 123: 1715-1720.
53. Spectral OCT/SLO combination imaging system kullanım kılavuzu. Heidelberg Instrumentation, Heidelberg, Deutschland 2008.

54. Jeong JW, Park KH, Kim TW, Khwarg SI, Kim DM. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology* 2005; 112(12): 2157-2163
55. Williams ZY, Schuman JS, Gamell L, Nemi A, Hertzmark E, Fujimoto JG, et al. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. *Am J Ophthalmol.* 2002; 134(4): 538-546.
56. Üstündağ C. Glokomlu gözlerde optik koherens tomografi ile saptanan retina sinir lifi kalınlıklarının görme alanı indeksleri ile korelasyonu. *T Oft Gaz.* 2001; 31: 600-604.
57. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker J, et al. Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1999; 106(3): 570-579.
58. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, Aydın A, Stark PC, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2005; 123: 464- 470.
59. Manassakorn A, Chaidaroon W, Ausayakhun S, Aupapong S, Wattananikorn S. Normative database of retinal nerve fiber layer and macular retinal thickness in a Thai population. *Jpn J Ophthalmol.* 2008; 52(6): 450-456.
60. Perente İ, Utine CA, Çakır M, Söğüt Z, Tunç K, Sabancı Ş et al. Optik Koherens Tomografi ile Peripapiller Retina Sinir Lifi Tabakası ve Makula Kalınlığı - Türk Normatif Veritabanı. *Türk Oftalmoloji Gazetesi.* 2007; 5: 367-380.
61. Eser İ, Kömür B, Çömez AT. Optik Koherens Tomografi Normatif Değerleri Türk Toplumuna Uygun mu? *T. Oft. Gaz.* 2009; 39, 420-424.

62. Tamçelik N. Görme Fonksiyonu. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): Glokom. SFN yayıncılık Ankara 2003; 41-55.
63. Yalvaç IS. Görme alanı. Glokom, Türk Oftalmoloji Derneği eğitim yayınları no:9, 2009; 233-247.
64. Yalvaç I. Primer açık açılı glokom tanısı. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji. 2004;13:1:16-28.
65. Zalta AH. Lens rim artifact in automated treshold perimetry. Ophthalmol 1989; 96(9): 1302-11.
66. Haas A, Flammer J, Schneider U. Influence of age on visual fields of normal subjects. Am J Ophthalmol 1986; 101(2): 199-203.
67. Ocakoğlu Ö. Glokomda tanı yöntemleri. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji. 2004; 13: 1: 29-37.
68. Bilge AH. LASER İridotomi. Glokom, Türk Oftalmoloji Derneği eğitim yayınları no:9, 2009; 191-200.
69. Öge İ. Penetran glokom ameliyatları. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji. 2004;13:1:94-98.
70. Ateş H. Non-penetran glokom cerrahisi. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji. 2004;13:1:99-104.
71. İzgi B. Korpus siliareye yönelik ameliyatlar. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): Glokom. SFN yayıncılık Ankara 2003; 242-243.
72. Turaçlı ME. Tıbbi tedavi. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): Glokom. SFN yayıncılık Ankara 2003; 162-196.

73. Ertürk H. Kolinergicler ve alfa agonistler. Glokom, Türk Oftalmoloji Derneği eğitim yayınları no:9, 2009; 217-219.
74. Ertürk H. Primer glokomda medikal tedavi. Türkiye Klinikleri Oftalmoloji. 2004;13:1:76-86.
75. Toris CB, Gleason ML, Camras CB, Yablonski ME. Effects of Brimonidine on Aqueous Humor Dynamics in Human Eyes. Arch Ophthalmol. 1995;113:1514-1517.
76. Vidal-Sanz M, Lafuente MP, Mayor S, Miralles de Imperial J, Villegas-Pérez MP. Retinal Ganglion Cell Death Induced by Retinal Ischemia: Neuroprotective Effects of Two Alpha-2 Agonists. Surv Ophthalmol 2001; 45(Suppl 3): 261-267.
77. İzgi B. Adrenergik antagonistler. Glokom, Türk Oftalmoloji Derneği eğitim yayınları no:9, 2009; 257-275.
78. Yaycıoğlu RA, Türker G, Akdöl S, Acunas G, İzgi B. The effects of beta-blockers on ocular blood flow in patients with primary open angle glaucoma: a color doppler imaging study. Eur J Ophthalmol 2001; 11: 37-46
79. Alimgil ML. Karbonik anhidraz inhibitörleri-Gelişmekte olan ilaçlar. Glokom, Türk Oftalmoloji Derneği eğitim yayınları no:9, 2009; 137-146.
80. Kurtulmuşoğlu MÖ, Önel M. Glokom Tedavisinde Fiks Kombinasyonlar. Glokom-Katarakt 2007, 2(3): 149-156.
81. Bayer A. Kombine tıbbi tedavi. Glokom, Türk Oftalmoloji Derneği eğitim yayınları no:9, 2009; 379-387.

82. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons I. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. Dorzolamide-Timolol Combination Study Group. *Ophthalmology*. 1998; 105 (10); 1952-1959.
83. Strohmaier K, Snyder E, Dubiner H, Adamsons I. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. Dorzolamide-Timolol Study Group. *Ophthalmology*. 1998; 105 (10); 1936-19.
84. 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(7); 1357-1360.
85. Day DG, Schacknow PN, Wand M, Sharpe ED, Stewart JA, Leech J, et al. Timolol 0.5%/dorzolamide 2% fixed combination vs timolol maleate 0.5% and unoprostone 0.15% given twice daily to patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Am Journal Ophthalmol*. 2003; 135(2):138-143.
86. Sall KN, Greff LJ, Johnson-Pratt LR, DeLucca PT, Polis AB, Kolodny AH, et al. Dorzolamide/Timolol combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol:six months comparison of efficacy and tolerability. *Ophthalmology*. 2003; 110(3); 615-624.
87. Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, Fumagalli E, Fogagnolo P. The effect of latanoprost, brimonidine, and a fix combination of latanoprost and dorzolamide on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 453-457.

88. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy:one year randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120; 915-922.
89. Pfeiffer N. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002; 240: 893-899.
90. Stewart WC, Stewart JA, Day D, Sharpe ED. Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003; 81(3); 242-246.
91. Shin DH, Feldman RM, Sheu WP. Fixed Combination Latanoprost/Timolol Study Group. Efficacy and safety of the fixed combinations latanoprost/yimolol versus dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2004; 111: 276-282.
92. Konstas AGP, Kozobolis VP, Lallios N, Christodoulakis E, Stewart JA, Stewart WC. Daytime diurnal curve comparison between the fixed combinations of latanoprost 0.005 % / timolol maleate 0.5 % and dorzolamide 2 % / timolol maleate 0.5 %. *Eye* 2004; 18: 1264-1269.
93. Siesky B, Harris A, Sines D, Rechtman E, Malinovsky VE, McCranor L, et al. A Comparative Analysis of the Effects of the Fixed Combination of Timolol and Dorzolamide Versus Latanoprost Plus Timolol on Ocular Hemodynamics and Visual Function in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006 ; 22(5): 353-61.
94. 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. *Current Eye Research* 2008; 33: 2, 163-168.

95. Feldman RM. A comparison of fixed combination of latanoprost and timolol with fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with elevated intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci.2002; 43: E-Abstract 295.
96. Martinez A, Sanchez M: A comparison of the safety and intraocular pressure lowering of bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with open-angle glaucoma. Current Medical Research and Opinion. 2007; 23(5): 1025-1032.
97. Arcieri ES, Arcieri RS, Pereira ACA, Andreo EGV, Finotti IGA, Filho WFS. Comparing the fixed combination brimonidine-timolol versus fixed combination dorzolamide-timolol in patients with elevated intraocular pressure. Curr Med Res Opin. 2007; 23(4): 683-689.
98. Nordstrom BL , Friedman DS, Mozaffari E, Quigley HA, Walker AM. Persistence and Adherence With Topical Glaucoma Therapy. Am J Ophthalmol 2005;140: 598–606.
99. Eren MH, Altan Ç, Akagündüz U, Bayraktar Ş, Yılmaz ÖF. Glokomun medikal tedavisinde hasta uyumu. Glokom-Katarakt. 2008, 3(3): 158-164.