

**T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROSTAGLANDİN ANALOGU VE TİMOLOL MALEAT
KULLANAN HASTALARDA GÖZ İÇİ BASINÇLARI,
FLARE VE MAKULA KALINLIKLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fırat Selen

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof Dr. Oya Tekeli

ANKARA

2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar LİSTESİ.....	II
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR	IV
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Santral Kornea Kalınlığı.....	2
2.2. Optik Koherens Tomografi (OKT).....	3
2.3. Flaremetre.....	5
2.4. Glokomda Tıbbi Tedavi	8
2.4.1. Parasempatomimetik İlaçlar	8
2.4.2. Beta Blokerler	9
2.4.3. Adrenerjik Reseptör Agonistleri	11
2.4.4. Prostaglandin Analogları	11
2.4.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ)	15
2.4.6. Hiperozmotikler	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1 İstatistiksel Analiz	18
4.BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	39
7. ÖZET.....	42
SUMMARY	43
8. KAYNAKLAR	44

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Flare derecelendirmesi	6
Tablo 2. Olguların gruplara göre göz dağılımı.....	19
Tablo 3. Olguların gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyete göre dağılımı ve takip süreleri	20
Tablo 4. Çalışmada bulunan gruplardaki glokom tipleri	20
Tablo 5. İlk ve son kontroldeki ortalama SKK ölçümleri	21
Tablo 6. Gruplar içinde GİB değişim oranları	22
Tablo 7. Gruplar içinde her kontroldeki ortalama GİB ölçümleri	22
Tablo 8. İlk ve son kontrollerdeki flaremetre değişimleri.....	23
Tablo 9. Bütün grupların flaremetre ölçümleri	24
Tablo 10. Latanoprost flaremetre ölçümlerinin karşılaştırılması	25
Tablo 11. Bimatoprost flaremetre ölçümlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 12. Flaremetre ölçümlerinin gruplar arasında ilaç öncesi, 15. Gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay karşılaştırmaları (p değerleri)	27
Tablo 13. Bimatoprost ve latanoprost gruplarında SMK ortalamaları.....	28
Tablo 14. Bimatoprost ve latanoprost gruplarında kontroller arası SMK değerlerindeki değişimlerin değerlendirilmesi	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. OKT' nin çalışma prensibi	4
Şekil 2. OKT' de retina tabakalarının yansıtıcılık farklılıkları	5
Şekil 3. Laser flaremetre çalışma prensibi	7
Şekil 4. Maküler küp ölçümü	17

KISALTMALAR

PAAG	: Primer açık açılı glokom
GİB	: Göz içi basıncı
SKK	: Santral kornea kalınlığı
OSB	: Optik sinir başı
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
PGF2α	: Prostaglandin F 2 alfa
PG	: Prostaglandin
OKT	: Optik koherens tomografi
KAI	: Karbonik anhidraz inhibitörleri
SMK	: Santral makula kalınlığı
ORT	: Ortalama
SD	: Standart deviasyon
PEX	: Psödoeksfolyasyon
KMÖ	: Kistoid makula ödemi

1. GİRİŞ

Glokom, normal ya da yüksek göz içi basıncı ile birlikte optik sinirde ve görme alanında kalıcı harabiyete neden olan kronik ve ilerleyici bir nöropatidir. Yüksek göz içi basıncı, progresyon gelişiminde bilinen en önemli risk faktörüdür (1). Progresyonun durdurulması ve harabiyetin önlenmesi tedavinin asıl amacıdır.

Glokomun tedavisinde tıbbi tedavi birinci basamaktır. İlaç seçiminde amaç etkin, rahat temin edilebilen ve emniyet profili iyi olan ilacı kullanmaktır. Tıbbi tedaviyle hedeflenen, göz içi basıncının kontrol altına alınması, optik siniri oluşturan nöronların korunması ve hasta uyumunun sağlanmasıdır.

Oftalmoloji pratiğinde kullanılan topikal antiglokomatöz ilaçlardan prostaglandin analogları monoterapideki etkinlikleri, kullanım kolaylığı ve tek doz uygulanması nedeniyle oldukça sık tercih edilen ilaçlardır. Göz iç basıncını, aköz dışı akımını uveasklral yol üzerinden arttırarak yaklaşık % 20-35 oranında düşürürler (2). Ayrıca bimatoprost ek olarak iridokorneal açıdan da dışı akımı artırır. GİB'deki gün içi dalgalanma kontrolünde etkindirler (3). Latanoprost, bimatoprost ve travoprost klinik kullanıma giren ve sık kullanılan prostaglandin analoglarındandır.

PG grubu antiglokomatöz damlaların afak ve psödoşik olgularda maküler ödeme, üveit ve herpetik keratit olgularında aktivasyona neden olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (4, 5). Afaki, psödoşik durum ve daha önce kistoid makula ödemi geçirmiş olmak, topikal PG kullanımı sırasında kistoid makula ödemi gelişimi açısından önemli risk faktörleridir (6-9). Bazı çalışmalarda PG'lerin insan gözünde flaremetre değerlerinde artışa sebep olmadığı gösterilse de, tavşan gözlerinde PGE analogu kullanıldığında aköz hüümörde flare artışına sebep olabildiği gösterilmiştir (10, 11). Topikal PG kullanımı sırasında SMK değerleri izlenerek kistoid makula ödemi açısından hastalar gözlem altında tutulabilir.

Bu çalışmada topikal PG analogu kullanan hastalarda GİB'ı, SMK ve ön kamera flare bulgularındaki değişimlerin prospektif olarak izlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Glokom, ilerleyici görme alanı kayıplarına sebep olan, optik sinir başında ilerleyici hasar ve retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyona sebep olan kronik bir optik nöropatidir. Göz içi basınç yüksekliği, glokom için bilinen ve kontrol edilebilen en önemli risk faktörüdür (1).

Glokom, yelpazesi çok geniş bir hastalık grubudur ve bu konu hakkında pek çok farklı sınıflandırmalar mevcuttur. İridokorneal açının durumuna göre açık açılı ya da kapalı açılı, GİB yüksekliğinin sebeplerine bağlı olarak primer ya da sekonder, glokomun başlangıç zamanına göre de konjenital, çocukluk çağı ya da erişkin glokomu olarak sınıflandırılabilir (12-14).

2.1. Santral Kornea Kalınlığı

SKK'nın bilinmesi, altın standard kabul edilen Goldmann applanasyon tonometrisi ile yapılan GİB ölçümlerinde önemlidir. İnce kornea düşük GİB ölçümüne neden olarak, gelecekte oluşabilecek glokom tanısını geciktirebilir, kalın kornea ise yüksek GİB ölçümüne neden olarak gereksiz tedaviye neden olabilir.

Ehlers ve ark. normal SKK 552 μm olarak kabul edildiğinde bu değerden 70 μm kadar olan her sapma için 5 mmHg'lık bir düzeltme yapılmasını önermektedir (15, 16).

Oküler hipertansiyon çalışma grubunun sonuçlarında SKK bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. İnce korneası olan grubun kalın kornealı gruba göre PAAG oluşturma yönünde bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (17). SKK'nın applanasyonda yanlış ölçümlere neden olabileceği ve 100 mikronluk her artışın GİB'nin 2 ile 7.5 mmHg daha fazla ölçülmesine sebep olabileceği gösterilmiştir (18).

Literatürde PG analoğu kullanımıyla birlikte SKK'da azalma olabileceği bilinmektedir (19-21). Dolayısıyla takiplerde GİB'nin doğru değerlendirilebilmesi için SKK'daki değişimler göz önüne alınarak hastaların takip edilmesi önem kazanmaktadır.

SKK'nın ölçümünde kullanılan aletler optik yöntem ve ultrasonik yöntem olmak üzere iki prensibe göre çalışır. Ultrasonik yöntemle ölçüm yapan aletler: ultrasonik pakimetre ve ultrason biyomikroskopi' dir.

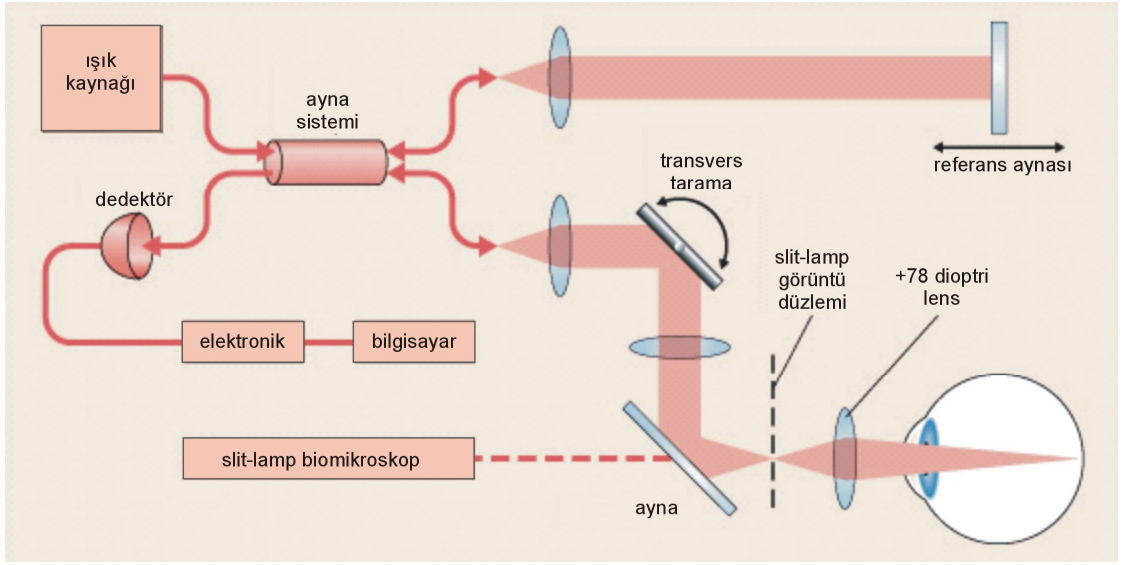
Ultrasonik pakimetri SKK ölçümünde en sık kullanılan yöntemdir. Ultrasonik pakimetre, optik interferometriye benzer, ışık yerine ultrason dalgaları kullanılmaktadır. Doku içinde ses dalgalarının yayılım hızındaki değişikliğe bağlı akustik yüzeylerden oluşan ekolar tespit edilir.

2.2. Optik Koherens Tomografi (OKT)

OKT, arka segment yapılarından görüntü alabilen ve cihazdaki SMK analizi yapabilen bir cihazdır. OKT, invaziv olmayan ve göz ile temas etmeyen bir yöntem olup dokulardan yüksek çözünürlüğe sahip kesitsel görüntüler elde edilmesine olanak sağlar. Bunu çeşitli dokuların ince yapıları arasındaki optik yansıma farklılıklarını ölçerek yapar.

OKT, B mod ultrason ile analog olup dokunun ses yansıtıcılığı yerine ışık yansıtıcılığı üzerine çalışır. Arka segment yapılarından yaklaşık 3-5 μm çözünürlüğe kadar görüntü alabilen bir cihazdır. Bir dokunun mikro yapısından yansıyan ışığın özelliği, o dokudaki yansıtıcı alanlardan, geri saçılımdan ve absorpsiyondan oluşur.

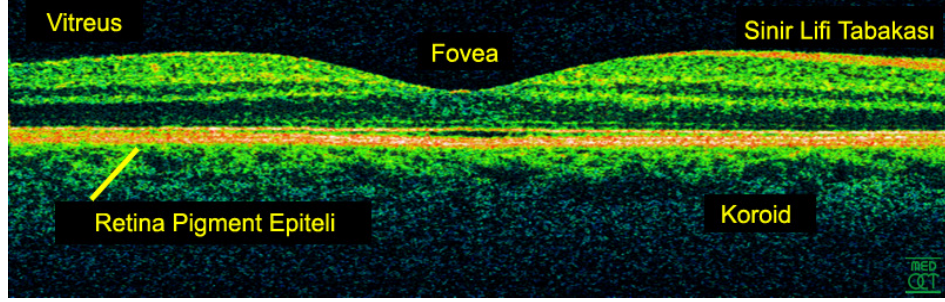
OKT sisteminin çalışması düşük koherens interferometri olarak bilinen bir optik ölçüm tekniğine dayanır. İnterferometreler dokulardan yansıyan ışığın referans aynadan yansıyan ışıkla zamansal farkını ölçerler. Bu teknikte ışık kaynağından gönderilen ışın, ayna sistemi sayesinde referans ve tetkik yolları olarak ikiye ayrılır. Tetkik edilecek cisme yöneltilen ışın, cismin içinde farklı özellikteki katmanlardan geçerken geriye yansır ve böylece o cisme özgü bir seri yansıma gecikmesi oluşur. Bu yansıma gecikmesi eğer referans yolundaki ışının yansıma gecikmesi ile uyuşursa bir girişim (interferans) oluşur. Bu girişim olaylarının zamanı ve büyüklüğü elektronik olarak saptanır (22) (Şekil 1).



Şekil 1. OKT' nin çalışma prensibi

OKT ünitesinde ışık kaynağı olarak kısa dalga boyuna (830nm) ve 750 mw güce sahip superluminesan diod ışık kaynağı kullanılır. Sistem standart bir yarıklı lamba biomikroskoba uyarlanmıştır. Cihaz içindeki 78 diyoptri'lik bir lens sayesinde gelen ışınlar retina üzerinde odaklanır. 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 makula ve RSLT' nin kalınlığını ve OSB parametrelerini hesaplamaktadır. Bu tomogramlardaki sarı ve kırmızı gibi parlak renkler yüksek yansıtıcı alanları, siyah ve mavi gibi koyu renkler ise düşük yansıtıcı alanları göstermektedir. Retinanın iç yüzeyindeki yüksek yansıtıcılıkta kırmızı renkli tabaka RSLT'yi temsil eder ve normal anatomi ile uyumlu olarak RSLT kalınlığının optik diske yaklaştıkça arttığı izlenir (Şekil 2).



Şekil 2. OKT’ de retina tabakalarının yansıtıcılık farklılıkları

Optik koherens tomografide tüm imajlar ultrasonografide olduğu gibi A-tarama görüntülerin transvers ekseninde birleştirilmesi ile oluşan B-tarama görüntülerden elde edilir. Veriler toplandıktan sonra artefaktlar temizlenir, dijital bir filtre ile benekli görüntü azaltılır ve görüntü pürüzsüz hale getirilir. OKT ile B-tarama görüntüleri dışında topografik haritalarda elde edilebilir (22-24).

Vitreus hemorajisi, kornea ödemi, yoğun arka subkapsüler ve kortikal katarakt gibi ortam opasiteleri göze gönderilen ve geri yansıyan ışığın azalmasına sebep olmaktadır.

OKT’de foveadan geçen 30 derece aralıklı 6 radyal OKT kesiti kullanılarak santral ve parasantral makulada alt, üst, temporal ve nazalde olmak üzere 8 makula kadrantının retina kalınlıklarını gösteren topografik bir harita çıkarılabilmektedir.

2.3. Flaremetre

Flare, kelime olarak “ışık saçmak”, “ışımak”, “titrek ışık vermek” anlamlarında kullanılır. Göziçi inflamasyon sonucu, kan aköz bariyeri etkilendiği için, aköz hüme inflamatuvar hücreler ve proteinler geçiş yapabilir. Bu süreç yarıklı biyomikroskopi ile tespit edilip, derecelendirilebilir. Derecelendirilmede ön kameradaki hücre miktarı veya flare (tindal etkisi) denilen iki parametre kullanılır. Tindal etkisi ilk defa 1869’da Lord John Tyndall tarafından tanımlanmıştır (25). Tindal etkisini açıklayacak olursak, karanlık tozlu bir ortama ince bir ışık huzmesi gönderildiğinde ortamda uçan tozlar çok net bir şekilde görünür hale gelir. Bu duruma hayatta, kiliselerde, camilerde ya da karanlık bir koridorda tanık olabiliriz.

İntraoküler inflamasyondaki flare oluşumunun objektif bir şekilde değerlendirilmesi için son 50 yılda Hogan, Kimura, Thygeson gibi araştırmacılar

“Proctor” derecelendirmesini oluşturmuşlardır ve bu derecelendirme 2004’de üveit uzmanları tarafından yeniden düzenlenmiştir (26) (Tablo 1).

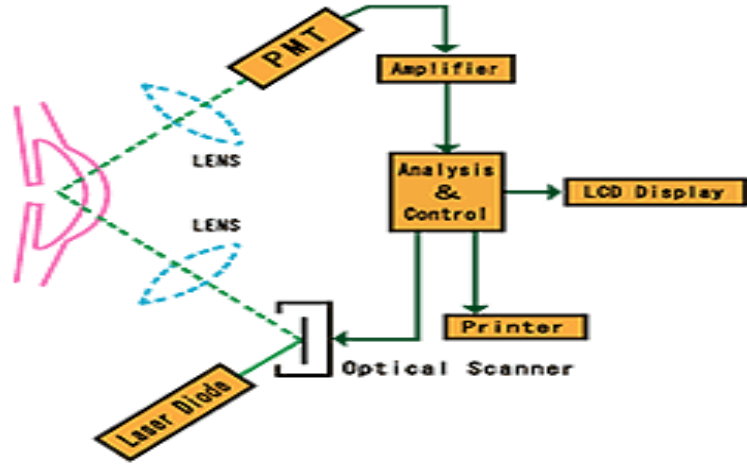
Tablo 1. Flare derecelendirmesi

Grade	Tanımlama
0+	Flare yok
1+	Belli belirsiz flare
2+	Orta derecede flare (iris ve lens detayları seçiliyor)
3+	Yoğun flare (iris ve lens detayları net seçilmiyor)
4+	Çok yoğun flare (fibrinöz reaksiyon gösteren aköz)

Derecelendirmede bir standardizasyon sağlanmış görünse de muayeneyi yapan gözlemciler arasında ve hatta aynı gözlemcinin iki muayenesi arasında farklılıklar olabilmektedir. Bu durum ön kamera flare durumunun belirlenmesi için daha objektif ve tekrar edilebilir bir yöntem arayışını gerektirmiştir.

Bin dokuz yüz doksan sekizde Mitsuru Sawa ve ark. KOWA firması ile birlikte çalışarak “Ön kameradaki protein konsantrasyonunun ve hücre miktarının kantitatif ölçümü” için yeni bir metot geliştirmişlerdir.

Laser flaremetrede, 20 mikrometre çaplı, 25 mikroW’lık güce sahip Helium-Neon veya diod laser kullanılır. Bu laser ışığı, anteroposterior aksla 45 derecelik bir açı yapacak şekilde ön kameraya yönlendirilmiştir. Laser ışığına tam 90 derece olacak şekilde foto çoklu oynatıcı veya foto-detektör bulunur ve 0.3x0.5 mm’lik pencereden geri yansıyan laser ışınlarını yakalar (Şekil 3).



Şekil 3. Laser flaremetre çalışma prensibi

Aletle iki çeşit ölçüm alınabilir.

İlkinde alet protein gibi minik partiküllerden yansıyan laser ışınlarını ölçer ve buna laser flare fotometre denir. Bu ölçümün birimi milisaniyede ölçülen fotonlar yani ph/ms olarak ifade edilir. Alınan ölçümlerin büyüklüğü ön kameradaki protein miktarı ile doğru orantılıdır (27, 28).

Yapılan araştırmalarda özellikle ön kameradaki albumin oranı arttıkça flaremetre ölçümlerinin arttığı gözlemlenmiştir (29). Ayrıca protein moleküllerinin büyüklüğü arttıkça da alınan ölçümün ve kan-aköz bariyerindeki bozukluğun arttığı gözlemlenmiştir.

Bazı aletlerde ise küçük moleküllü protein ölçümleri yanında daha büyük boyuttaki hücreler de tespit edilebilir ve bu tekniğe laser flare-cell fotometri denir. Ölçümün birimi 0.075 mm^3 'deki partikül/hücre sayısıdır.

Normal flaremetre değerleri 4.7 ± 1.6 foton/ms'dir. Yaşla birlikte ölçümlerde bir artış gözlenmekle beraber 55-65 arasında 5 ± 2 foton/ms, 70 yaş üstünde ise 7 foton/ms doğal kabul edilir.

İki metotta da ölçümler yüksek oranda tekrarlanabilir (11, 27-29). Ayrıca ölçümler, ölçümü alan kişiden bağımsızdır.

2.4 Glokomda Tıbbi Tedavi

Glokom tedavisinin amacı GİB'i düşürerek, görme alanı kaybı ve optik sinir başı hasarının önüne geçmektir. Tıbbi tedavi ile ilerleyici hasar büyük oranda önlenirse de bazı olgularda görme alanı kaybı ve optik sinir başı hasarı progresyon gösterir (30).

Yetersiz tedavi gören hastalarda yıllık görme alanı kaybı yüksekken, bu kayıp göz içi basıncı iyi kontrol edilen hastalarda daha düşüktür. Shields ve ark. GİB 16 mmHg'nin altında olan hastalarda görme alanında kötüleşme saptamadıklarını, GİB 22 mmHg'nin üzerindeki hastalarda görme alanında kötüleşme olduğunu ve GİB 17-21 mmHg arasında olan olgularda ise %50 oranında kötüleşme olduğunu bildirmişlerdir (31). Tıbbi tedaviyle oküler hipertansiyonda %20'lik, normal basınçlı glokomda %40'lık bir GİB düşüşü kabul edilebilirdir (32).

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar:

- Parasempatomimetik ilaçlar (Kolinergik ilaçlar)
- Beta blokerler
- Adrenerjik reseptör agonistleri
- Prostaglandin analogları
- Karbonik anhidraz inhibitörleri.
- Hiperozmotik ilaçlar

2.4.1. Parasempatomimetik İlaçlar

Glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Asetil kolin benzeri etki gösterirler (kolinergik ilaçlar). Etki mekanizması, siliyer kastaki muskarinik reseptörleri uyarak miyozis yapmak, skleral mahmuzun arkaya çekilmesi ve trabeküler ağın açılmasını sağlamaktır ve böylece trabeküler dışı akım artar.

Direkt ve indirekt etkili olmak üzere iki gruba ayrılırlar (33, 34).

1-Direkt etkili parasempatomimetik ilaçlar:

Muskarinik reseptörleri direkt uyarırlar. Pilokarpin, karbakol, aseklidin ve asetilkolin bu grupta yer alır. En çok kullanılan parasempatomimetik ilaç pilokarpindir. Pilokarpinin, jel, membran salınım formları ve %2-4'lük damla formları piyasada bulunmaktadır.

2-İndirekt etkili parasempatomimetikler:

Kolin esteraz enzimini inhibe ederek asetilkolin miktarını artırır dolayısıyla kolinerjik etkiyi artırır. Eserin, echotiopate bu gruba örnek ilaçlardır. Uzun etkili ve güçlü ilaçlardır. Yan etkilerinin fazla olmasından dolayı glokom tedavisinde fazla kullanılmazlar.

2.4.2. Beta Blokerler

Bin dokuz yüz altmış yedi yılından beri glokom tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Siliyer cismin pigmentsiz epitelindeki beta-2 reseptörlerini bloke ederek etki ettikleri düşünülmektedir (35). Beta blokerler GİB'nı %18-35 düşürürler. Beta blokerler çocuklarda kullanılabilir. Kesildikten 4 hafta sonraya kadar etkileri sürer.

1- Nonselektif Beta Blokerler:

Beta-1 ve beta-2 reseptörlerini bloke ederler. Örnek olarak; timolol, levabunolol, metipranolol verilebilir.

2- Selektif Beta Blokerler:

Sadece beta-1 reseptörleri bloke ederler. Betaksolol örnek olarak verilebilir.

3- İntrinsik Sempatomimetik Aktiviteli (İSA) Beta Blokerler:

Bu ilaçlar reseptörleri bloke ederken minimal uyarıya yol açarlar. Yan etkileri daha azdır. Carteolol bu gruba örnektir.

Timolol maleat

Non selektif beta blokerdir. % 0.25- 0.50 arası konsantrasyonlarda kullanılır. Etkisi 2 saatte maksimuma ulaşır ve 12-24 saat devam eder. Günde iki kez veya tek doz kullanılan formları vardır. Tedaviye başlandığında timolol ön kamera sıvısı yapımını %40 azaltır. Daha sonra bu etkisi bir miktar azalabilir (36). Timolol monoterapisi ya da 2. ilaç olarak timolol verildiğinde noktürnal GİB'ni düşürmez (37).

Oküler ve sistemik bazı yan etkileri vardır. Özellikle yaşlı, kardiyovasküler problemi olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır (38).

Betaksolol hidroklorid

Selektif beta-1 reseptör blokeridir. Ön kamera sıvısının yapımını azaltır.

%0.25 ve %0.50'lik konsantrasyonlarda kullanılır. % 0.25'lik formu daha az lokal ve sistemik yan etkiye sahiptir.

Betaksolol'un GİB düşürücü etkisi, timolol'den daha azdır. Buna karşılık görme alanını timolol'den daha iyi koruduğu bildirilmektedir. Optik sinir başı kan akımını artırarak bu etkiyi yaptığı ifade edilmiştir (32, 39).

Betaksolol, beta-1 selektif olduğundan özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım gibi akciğer hastalıklarında tercih edilir.

Carteolol hidroklorid

Carteolol intrinsik semptomimetik aktiviteye sahip bir beta blokerdir. Sistemik yan etkileri diğer beta blokerlerden daha azdır. Plazma lipidlerine anlamlı bir etkisi yoktur. %1 ve %2 lik konsantrasyonları vardır. Genellikle günde iki kez kullanılır. Carteol LP %2, günde tek defa kullanılır ve uzun etkilidir.

Levobunolol

Nonselektif beta blokerdir. Uzun etkilidir. Kuru göz sendromlarında daha rahat kullanılabilir.

2.4.3. Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Epinefrin, apraklonidin, dipivefrine gibi ilaçlar bu grupta bulunmaktadır. Apraklonidin ve brimonidin, en çok kullanılan üyelerdir. Alfa ve beta adrenerjik reseptörleri uyararak etki ederler. Hem ön kamera sıvısının yapımını azaltarak hem de dışa akımı artırarak GİB’i düşürürler (30).

Apraklonidin: Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Yan etkilerinin fazla olması ve allerjik reaksiyon oluşturabilmesi nedeniyle diğer ilaçlarla kombine kullanımı önerilmektedir. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Brimonidin: Kısmen selektif alfa-2 agonisttir. Uzun süre kullanımda daha az taşiflaksiye neden olur. Damlatıldıktan iki saat sonra etkisi ortaya çıkar. Vazokonstriksiyon etkisi nedeniyle iris sfinkter iskemisine neden olarak miyotik ilaçların etkisini azaltırlar.

2.4.4. Prostaglandin Analogları

Prostaglandinler, gözde konjonktiva, silier cisim, iris ve trabeküler dokuda üretilirler ve hücre dışı lokal hormonlar olarak görev yaparlar. Yüksek konsantrasyonlarda PG’ler GİB’yi yükseltebilir ve gözde inflamasyona neden olabilirler. Tam ters etki olarak da düşük dozlarda aközün uveoskleral dışa akımını arttırırlar ve GİB’i düşürürler. Bu dışa akımın mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber, silier kas gevşemesi ve silier kas ekstrasellüler matriksindeki yeniden düzenlenme (remodelizasyon) üzerinde durulmaktadır (40, 41).

Kullanım kolaylığı ve tek doz kullanılması, yaşam kalitesini çok fazla etkilememeleri nedeniyle PG’ler monoterapide en çok kullanılan ajanlardır. GİB’de %25-35 oranında düşüş sağlarlar. Diurnal GİB değerlerini daha etkin kontrol altında tutarlar ve monoterapide etkinlikleri yüksektir (42). Prostaglandinlerle tedavide başarısızlık, GİB’da %20’den daha az azalma olarak kabul edilir. Bu başarısızlık da %15-20 oranında görülür. Yeterli GİB düşüşü sağlanamazsa diğer gruptaki ajanlar tedaviye eklenmeden önce diğer prostaglandinler denenmelidir.

Klinik kullanımda olan PG'ler latanoprost (1992), unoprostone (1993), bimatoprost (1997) ve travoprost (1999) ve tafluprosttur (43, 44).

Konjonktival hiperemi, PG analoglarının en sık görülen yan etkileridir. %10-20 hastada görülen en önemli yan etki ise iris pigmentasyonundaki artıştır. PG analogu kullanımı sonrası oluşan iris pigmentasyonu, ilaç kesilse bile yıllarca devam eder ve böyle irislerde oküler sempatik yetmezlik olabilir. Bu pigmentasyon artışını melanositlerden melanin sentezini arttırarak yaparlar. Hastanın iris rengi ne kadar koyu ise pigmentasyon riski o kadar yüksektir (45).

PG analogu kullanımı kirpiklerde uzamaya yol açar, göz kapaklarında da geri dönüşümlü pigmentasyon yapabilir (46, 47).

Olgu sayısının az olduğu bazı çalışmalarda PG analoglarının herpes simpleks keratitini indükleyebildiği görülmüştür (48). Punktat epitelyal erozyonlar ve korneal psödodendritler de yan etki olarak raporlanmıştır (49).

PG analogu kullanımıyla birlikte ön kamerada üveit benzeri tablo olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (50-52).

Schirmer testi performansında, göz yaşı kırılma zamanında ve goblet hücresi yoğunluğundaki azalma literatürde birçok çalışmada ortaya konmuştur (53, 54).

Afakik ve arka kapsülü perfore psödo fakik olgularda kistoid makula ödemi görülebilir (55).

Prostaglandinlerin göz üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Oküler damarlarda vazodilatasyon, kan-aköz bariyerinin bozulması, damar geçirgenliğinde artış, hormonal ve hücrel inflamatuvar cevapta kemokinetik aktivite, neovaskülarizasyonun indüklenmesi göz için iyi bilinen etkiler arasında sayılabilir. PGF₂ α 'nın ve analoglarının, endojen prostaglandinlerin salınımını tetikleyebileceği gösterilmiştir (56). Katarakt cerrahisi sonrası indüklenen bu inflamatuvar mediatörler kistoid makula ödemeine sebep olabilirler. Özellikle arka kapsül engelinin kalktığı olgularda bu riskin daha da arttığı bilinmektedir (55). Aynı zamanda kistoid makula ödemi gelişen olgularda, gelişmeyen olgulara göre daha yüksek ön kamara flare

ölçümleri de tespit edilmiştir. Ön kamara flare ölçümlerini, kistoid makula ödemi gelişiminden bağımsız olarak, inflamatuvar etkilerini göstererek kan aköz-bariyerini bozarak arttırabilirler. Kistoid makula ödeminde, post-operatif üveitlerde ve hafif oküler inflamasyonların tedavisinde (episklerit, sklerit), non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların kullanım endikasyonu fikri de buradan doğmuştur.

Latanoprost

Prostaglandin F2 α analogudur ve ön ilaçtır. Korneadan geçerken hidrolize olur ve biyolojik aktivite kazanır. Silier kas ve iris sfinkterinde PGF2 α ve latanoprost için bağlanma bölgeleri vardır. Bu reseptörlere bağlanarak %25-35 oranında GİB düşüşü sağlarlar. Aközön üveoskleral dışa akımını arttıran latanoprost, trabeküler akımı arttıran ve aköz üretimini azaltan ajanlarla additif etkiye sahiptir.

%0.005'lik solüsyon şeklinde kullanılır. Etkisi 1. saatte pik yapar ve 24 saat devam eder. Göz içi basıncında maksimum düşüş ilaca başladıktan yaklaşık 6 hafta sonra elde edilir. İlaç kesildikten sonra ise 4-6 hafta boyunca vücutta etkisi devam eder (57).

Günde iki kez %0.005'lik latanoprost ile sadece akşam tek doz %0.005'lik latanoprost karşılaştırılmış ve akşam yatarken tek doz latanoprostun günde iki kez damlatmaktan daha fazla etkili olduğu sonucuna varılmıştır (43, 58).

Latanoprostun önemli bir üstünlüğü, gece GİB'de meydana gelen nokturnal hipertansiyonu önlemesidir. Uyku esnasında oküler perfüzyonun düşmesine bağlı glokomatöz hasar gelişebilir. Özellikle normal tansiyonlu glokomda gece ilerleyen optik disk hasarını önleyebilir.

Kolinerjik ajanlarla kullanımı etkisini engellemez ve tek tek kullanımlarına göre daha fazla GİB düşüşü sağlar. Latanoprost ile yetersiz tedavi halinde; dorzolamid, brimonidin ve β -blokerlerin ilavesi ek GİB düşüşüne neden olur (59, 60).

Hipotansif etkinliği arttırmak ve damlattıktan hemen sonra ortaya çıkan konjonktiva hiperemisinin daha iyi tolere edilebilmesi için gece kullanılır. Sağlanan

GİB düşüşünün daha az diurnal varyasyon göstermesi, tek doz uygulanması ve sistemik yan etkilerinin çok az olması avantajlarıdır.

Isopropil Unoproston

PGF2 α analogudur. Korneal esterazlarla hidrolize olur. Uveasklral ve trabeküler dışa akımı artırarak GİB düşüşü sağlar. Endotelin-1 reseptör antagonistidir, dolayısıyla vazodilatasyon yapar.

Nöron koruyucu özelliği vardır, %0.12'lik formu GİB'yi ortalama 3.3 mmHg azaltır. Günde 2 defa kullanılır. Sistemik ve oküler yan etkiler azdır. İris hiperpigmentasyonu yapmaz (60).

Travoprost

PGF2 α analogudur. İki saat içinde etkinliği başlar ve 12 saatte maksimum düzeye ulaşır. Günde 1 defa damlatılması yeterlidir. Travoprost, GİB'nı başlangıç değere göre ortalama 7-8 mmHg düşürür. Saklanma koşulları arasında soğuk zincir mecburiyeti olmaması latanoprostta göre avantajıdır. Oküler yan etkileri, konjonktival hiperemi dışında latanoprostta benzerdir.

Bimatoprost

PG analogları arasında sentetik prostamid analogu olan tek ilaçtır. Bimatoprost reseptörleri silier cisim düz kasında bulunur ve uvesosklral ve trabeküler dışa akımı artırır (61, 62).

Piyasada %0.03'lük konsantrasyonda topikal formu mevcuttur. Diğer PG analogları gibi aköz hümörün uveasklral dışa akımını artırır. Bu etkiyi gösterirken PG reseptörlerini değil prostamid reseptörlerini kullanır. Travoprost da bimatoprost gibi soğuk zincire ihtiyaç duymaz. Yan etkileri diğer prostaglandin analogları ile benzerdir.

2.4.5. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ)

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin GİB'i düşürücü etkisi, aköz hümör yapımını azaltması yoluyla olur. Sistemik verildiğinde yan etkilerinin fazla olması bu ilaçların kullanımını sınırlamıştır. KAİ'leri lokal olarak da kullanılabilir. Dorzolamid ve brinzolamid lokal kullanılan KAİ'lere örnektir.

2.4.6. Hiperozmotikler

Hiperozmotikler, plazma ozmolaritesini yükselterek retina ve uveada damar yatağında ve vitreusta bulunan suyun sistemik dolaşıma geçmesini sağlarlar. Bu işlem ozmotik denge sağlanana kadar devam eder. Ayrıca hipotalamustaki ozmoreseptörlerin uyarılması ile ön kamera sıvısı yapımı da azalır.

Hiperozmotiklerin intravenöz kullanımında kan-aköz bariyerinde ve siliyer cismin pigmentsiz epitelinde harabiyete neden olduğu sanılmaktadır.

Gliserol %50'lik solüsyonlar şeklinde 1,5-5 ml/kg/gün dozunda per oral kullanılır. Otuz dakikada etkisi başlayıp, 2-3 saat kadar etkisi devam eder. Diyabetiklerde kullanımı sakıncalıdır.

İsosorbide %45'lik solüsyonları 1,5-4 mg/kg dozunda per oral kullanılır. Diyabetiklerde kullanılabilir.

%20'lik Mannitol, bu grup içerisinde en çok tercih edilen ilaçtır. 7,5-10 ml/kg veya 1.5-2 gr/kg dozunda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Etkisi 15-30 dakikada başlar, 60 dakikada maksimuma ulaşır ve 6 saatte sona erer. Metabolize edilmeden idrarla atılır. En önemli yan etkisi dehidratasyondur (63).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Biriminde Kasım 2011 ile Haziran 2013 tarihleri arasında takip edilen ve ilaç başlanan 73 olgunun 121 gözü ve rutin kontrol için polikliniğe başvuran 18 olgunun 36 gözü prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalar daha önce hiç anti-glokomatöz ilaç kullanmamıştı. Glokom nedeniyle takipli grupta 43 göze timolol maleat, 41 göze bimatoprost, 37 göze ise latanoprost başlandı.

Glokom hastaları için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Gonyoskopik muayenede ön kamera açısının açık (Schaffer sınıflandırması grade 3-4) ve normal yapıda olması (64).
2. Olguların 18 yaş üstünde olması.
3. Olguların göz içi cerrahi ya da laser geçirmemiş olması.

Glokom hastaları için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

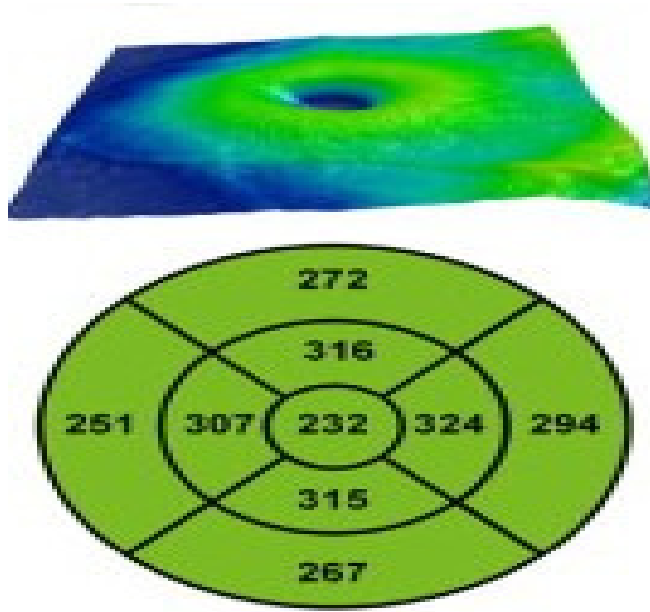
1. Dar açılı glokom varlığı (Schaffer sınıflandırması grade 1-2) (64).
2. Diabetik retinopati, senil makula dejeneresansı, santral seröz retinopati ve benzeri SMK'yı etkileyebilecek retina hastalıkları varlığı.
3. Üveit, korneal opasite, korneal ödem, matür katarakt gibi flaremetre ölçümelerini etkileyebilecek hastalıkların varlığı.
4. Kullanılan ilaçlara alerji veya kullanımlarına engel sistemik hastalık varlığı.
5. Ciddi görme alanı defektleri.
6. Aktif göz enfeksiyonu veya inflamasyonu.
7. Kontakt lens kullanımı veya ciddi kuru göz hastalığı olanlar.
8. Goldman applanasyon tonometri ile ölçüm yapılamaması.

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Goldmann applanasyon tonometrisiyle yapılan GİB ölçümlerinin 21 mmHg'nin altında olması (64).
2. Düzeltilmiş görme keskinliğinin tam düzeyde olması.

3. Ölçüm yapılan parametreleri etkileyebilecek herhangi bir göz hastalığının bulunmaması.

Bütün olgulardan ayrıntılı anamnez alındı. İlk muayenede, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri ölçümü, ön segment muayenesi, gonyoskopik muayene, fundus muayenesi, Goldman Applanasyon tonometresi ile GİB ölçümü yapıldı. Ayrıca bütün olgulardan The Kowa Laser Flare Cell Meter (Kowa Acculas, San Jose, CA) ile flaremetre ölçümleri alındı ve Cirrus OKT (Carl Zeiss Meditec, Inc. Dublin, CA) ile SMK (macular cube 512x218) (Şekil 4) ve ultrasonik pakimetriyle SKK ölçüldü.



Şekil 4. Maküler küp ölçümü

Bütün olgular, çalışmaya alınmadan önce, 15.gün, 1.ay, 3. ay, 6.ay, 12.ay kontrollerde görüldü. Her kontrolde olguların OKT ile SMK, goldmann applanasyon tonometresi ile GİB ve flaremetre ile flare ölçümleri not edildi.

Kontroller sırasında, tedaviye rağmen ilerleyici glokomatöz hasar gösteren ya da GİB'i kontrol altına alınamayıp ek tedavi gerektiren olgular çalışmadan çıkarıldı.

3.1 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 20 paket programında yapıldı. Ölçümde elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistiksel sürekli ölçümlü değişkenler ortalama $\pm$ std. sapma şeklinde gösterildi. Tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis Varyans Analizi ile değerlendirildi. Anlamlı fark varsa farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışma kapsamında 18'i normal olmak üzere 91 olgu incelendi. Kontrol grubunda 18 olgunun 36 gözü çalışmaya dahil edilirken, 73 glokomlu olgunun 121 gözü 3 gruba ayrıldı. Yirmi üç olgunun 43 gözüne timolol maleat, 25 olgunun 37 gözüne latanoprost ve 25 olgunun 41 gözüne bimatoprost başlandı. Timolol maleat kullanan grupta 43 gözün 20'si sağ, 23'ü sol, latanoprost kullanan grupta 37 gözün 20'si sağ, 17'si sol, bimatoprost kullanan grupta 41 gözün 20'si sağ, 21'i soldu (Tablo 2). Gruplar arasında taraf açısından bir fark saptanmadı ($p=0.925$).

Tablo 2. Olguların gruplara göre göz dağılımı

	Sağ göz	Sol göz
Kontrol	18 (%50)	18 (%50)
Timolol maleat	20 (%46.5)	23 (%53.5)
Latanoprost	20 (%54.1)	17 (%45.9)
Bimatoprost	20 (49.7)	21 (%50.3)

Kontrol grubunda yaş ortalaması 56.39 ± 6.6 , timolol maleat grubunda 62.91 ± 11.3 , latanoprost grubunda 64.2 ± 12 , bimatoprost grubunda 63.6 ± 7.6 olarak bulundu. Kontrol grubu 11 erkek (%61), 7 kadın (%39), timolol maleat grubu 10 erkek (%43.4), 13 kadın (%56.6), latanoprost grubu 12 erkek (%48), 13 kadın (%52) ve bimatoprost grubu 11 erkek (%44), 14 kadın (%56) hasta içermekteydi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş ortalaması yönünden anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.53$, $p=0.24$).

Kontrol grubu ort. 12 ± 2 ay, timolol maleat grubu ort. 10.79 ± 3.8 ay, latanoprost grubu ort. 15.79 ± 5.5 ay, bimatoprost grubu ise ort. 10.8 ± 4.3 ay takip edildi. Takip süreleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların gruplar arasında yaş ortalaması, cinsiyete göre dağılımı ve takip süreleri

	Yaş Ort. $\pm$ SD.	Cinsiyet		Takip Süresi (ay) Ort. $\pm$ SD.
		Erkek	Kadın	
Kontrol	56.39 $\pm$ 6.6	11 erkek (%61)	7 kadın (%39)	12 $\pm$ 2
Timolol maleat	62.91 $\pm$ 11.3	10 erkek (%43.4)	13 kadın (%56.6)	10.79 $\pm$ 3.8
Latanoprost	64.2 $\pm$ 12	12 erkek (%48)	13 kadın (%52)	15.79 $\pm$ 5.5
Bimatoprost	63.6 $\pm$ 7.6	11 erkek (%44)	14 kadın (%56)	10.8 $\pm$ 4.3

Gruplar arasında PEX varlığına bakıldığında, kontrol grubunda hiçbir gözde PEX saptanmazken, timolol maleat grubunda 9 gözde (%20.9) PEX varken 34 gözde (%79.1) yoktu. Latanoprost grubunda 12 gözde (%32.4) varken 25 gözde (%67.6) saptanmadı. Bimatoprost grubunda ise 18 gözde (%43.9) varken, 23 gözde (%56.1) yoktu. Topikal ilaç kullanan olgular birbirleriyle karşılaştırıldığında PEX varlığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.79$). Timolol maleat grubunda 9 gözde, latanoprost grubunda 12 gözde, bimatoprost grubunda 18 gözde PEX glokomu vardı. PAAG ise timolol maleat grubunda 34 gözde, latanoprost grubunda 25 gözde, bimatoprost grubunda ise 23 gözde mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmada bulunan gruplardaki glokom tipleri

	PEX Glokomu	PAAG
Timolol maleat (n=43)	9 göz (%20.9)	34 göz (%79.1)
Latanoprost (n=37)	12 göz (%32.4)	25 göz (%67.6)
Bimatoprost (n=41)	18 göz (%43.9)	23 göz (%56.1)

Olgu gözlerinin ilk kontroldeki SKK'ları incelendiğinde kontrol grubunda ortalama SKK $540 \pm 24.6 \mu\text{m}$, timolol maleat grubunda $542 \pm 27.7 \mu\text{m}$, latanoprost grubunda $527 \pm 34.8 \mu\text{m}$, bimatoprost grubunda $542 \pm 34.7 \mu\text{m}$ tespit edildi. Son kontrolde yapılan ölçümlerde ise ortalama SKK'lar kontrol grubunda $542 \pm 20 \mu\text{m}$, timolol maleat grubunda $541 \pm 29.2 \mu\text{m}$, latanoprost grubunda $523 \pm 29.9 \mu\text{m}$, bimatoprost grubunda $538 \pm 31.5 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi. Gruplar arası ve tıbbi tedavi öncesi ve sonrasında alınan ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. İlk ve son kontroldeki ortalama SKK ölçümleri

	Ort. SKK ilk kontrol	Ort.SKK son kontrol	P değerleri
Kontrol (n=36)	$540 \pm 24.6 \mu\text{m}$	$542 \pm 20 \mu\text{m}$	1.00
Timolol maleat (n=43)	$542 \pm 27.7 \mu\text{m}$	$541 \pm 29.2 \mu\text{m}$	1.00
Latanoprost (n=37)	$527 \pm 34.8 \mu\text{m}$	$523 \pm 29.9 \mu\text{m}$	0.094
Bimatoprost (n=41)	$542 \pm 34.7 \mu\text{m}$	$538 \pm 31.5 \mu\text{m}$	0.096

Kontrol grubunda ilk ve son kontrollerdeki GİB'ları sırasıyla $14.6 \pm 2.4 \text{ mmHg}$ ve $13.9 \pm 1.7 \text{ mmHg}$ idi. Ölçümlerin değişimleri karşılaştırıldığında takip süresince GİB'da %2.3'lük bir azalma tespit edildi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.260$).

Timolol maleat grubunda ilk ve son kontrollerdeki GİB'leri $25.4 \pm 1.8 \text{ mmHg}$ ve $17.4 \pm 2.8 \text{ mmHg}$ 'di. Bu grupta GİB'de yaklaşık 8 mmHg'lık bir azalma tespit edildi ve bu oran olarak %31.4'lük bir düşüşe tekabül etmekteydi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.00$). Latanoprost grubunda da ilk ve son kontrollerdeki GİB'ler $25.9 \pm 1.7 \text{ mmHg}$ ve $16.1 \pm 2.7 \text{ mmHg}$ idi. Bu yaklaşık 9 mmHg'lık bir azalmaya denk gelmekteydi ve oran olarak %36'lık bir düşüşü göstermekteydi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.00$). Bimatoprost grubunda ise ilk ve son kontrollerdeki GİB'ler $26.0 \pm 2.3 \text{ mmHg}$ ve 16.8 ± 2.1

mmHg idi. Bu grupta yaklaşık 10 mmHg'lık bir azalma vardı ve oran olarak %33.3'lük bir düşüş mevcuttu. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplar içinde GİB değişim oranları

	İlk kontrol (Ort ± SD) (mmHg)	Son kontrol (Ort ± SD) (mmHg)	Değişim yüzdesi	P değeri
Kontrol	14.6±2.4	13.9±1.7	%2.3	0.260
Timolol maleat	25.4±1.8	17.4±2.8	%31.4	0.00
Latanoprost	25.9±1.7	16.1±2.7	%36.0	0.00
Bimatoprost	26.0±2.3	16.8±2.1	%33.3	0.00

Latanoprost veya bimatoprost kullanan olgularda GİB değişimi 15. gün kontrolünden itibaren belirginleşmekteydi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.00). Timolol maleat grubunda 15.gün kontrolünde ilk kontrole göre 6 mmHg, 1.ay kontrolünde de 15.gün kontrolüne göre yine 2 mmHg'lık bir düşüş tespit edildi ve bu değişimler anlamlıydı (p=0.00, p=0.00). Kontrol grubunda takip süresince belirgin bir değişim izlenmedi (p=0.26) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar içinde her kontroldeki ortalama GİB ölçümleri

	1.gün Ort ± SD	15.gün Ort ± SD	1.ay Ort ± SD	3.ay Ort ± SD	6.ay Ort ± SD	12.ay Ort ± SD	P değeri
Kontrol	14.6±2.4	14.5±2.5	14.6±2.4	14.7±2.2	13.9±1.7	13.9±1.7	0.26
Timolol maleat	25.4±1.8	19.2±2.7	17.6±2.5	17.0±2.6	16.9±2.8	17.4±2.8	0.00
Latanoprost	25.9±1.7	15.6±3.3	15.7±2.6	15.5±2.6	15.4±3.0	16.1±2.7	0.00
Bimatoprost	26.0±2.3	17.2±2.6	17.4±1.4	16.5±2.3	16.8±2.1	16.8±2.1	0.00

Gruplar arasında ilk flaremetre ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Kontrol grubunda ilk kontrolde flaremetre ölçümü 6.52 ± 3.07 foton counts/ms iken, son kontrolde 6.59 ± 3 foton counts/ms olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.582$).

Timolol maleat grubunda ilk kontrolde flaremetre ölçümü 7.2 ± 2.6 foton counts/ms iken, son kontrolde 5.6 ± 2.5 foton counts/ms olarak tespit edildi. Timolol maleat grubunda da kontrol grubunda olduğu gibi izlemler boyunca anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0.30$).

Latanoprost grubunda ilk kontrolde flaremetre ölçümü 7.5 ± 5.2 foton counts/ms iken son kontrolde 11.7 ± 7.4 foton counts/ms olarak tespit edildi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.011$).

Bimatoprost grubunda ise ilk kontrolde flaremetre ölçümü 7.6 ± 6.5 foton counts/ms iken son kontrolde 12.8 ± 7.7 foton counts/ms olarak ölçüldü ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.00$) (Tablo 8) (Tablo 9).

Tablo 8. İlk ve son kontrollerdeki flaremetre değişimleri

	İlk kontrol Ort$\pm$SD	Son kontrol Ort$\pm$SD	P değeri
Kontrol	6.52 ± 3.07	6.59 ± 3	0.582
Timolol maleat	7.2 ± 2.6	5.6 ± 2.5	0.30
Latanoprost	7.5 ± 5.2	11.7 ± 7.4	0.011
Bimatoprost	7.6 ± 6.5	12.8 ± 7.7	0.00

Tablo 9. Bütün grupların flaremetre ölçümleri

	Kontrol	Timolol maleat	Latanoprost	Bimatoprost
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD
İlaç öncesi	6.52±3.07	7.2±2.6	7.5±5.2	7.6±6.5
15.gün	6.58±3.01	7.2±4.3	7.5±4.2	8.2±6.7
1.ay	6.53±3.06	7.0±3.5	7.6±4.7	9.1±5.3
3.ay	6.66±2.95	6.7±3.3	8.6±3.5	10.3±6.2
6.ay	6.57±3.07	7.0±3.6	10.4±7.9	11.0±6.3
12.ay	6.59±3.00	5.6±2.5	11.7±7.4	12.8±7.7

Timolol maleat grubunda hiçbir kontrolde istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlemlenmedi ($p>0.05$).

Farklılık tespit edilen latanoprost ve bimatoprost grupları kendi içlerinde incelendiğinde; latanoprost grubunda izlem süresince flaremetre ölçüm değerlerinin artış gösterdiği ve 12.aydan itibaren bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği gözlemlendi ($p=0.006$). Diğer kontroller arasında tespit edilen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10). Bimatoprost grubunda flaremetre ölçümlerindeki artışın 3. aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bimatoprost grubunda, ilk kontrol ile 3.ay, 6.ay ve 12.ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim tespit edildi ($p=0.037$, $p=0.013$, $p= 0.00$). Yine 15.gün ve 1.ay ölçümleri ile 12.ay ölçümleri arasında anlamlı fark vardı ($p=0.00$, $p=0.013$) (Tablo 11).

Tablo 10. Latanoprost flaremetre ölçümlerinin karşılaştırılması

	P değeri
İlk kontrol-15.gün	1.00
İlk kontrol-1.ay	1.00
İlk kontrol-3.ay	1.00
İlk kontrol-6.ay	1.00
İlk kontrol-12.ay	0.011
15.gün-1.ay	1.00
15.gün -3.ay	1.00
15.gün -6.ay	1.00
15.gün -12.ay	0.006
1.ay-3.ay	1.00
1.ay-6.ay	1.00
1.ay-12.ay	0.170
3.ay-6.ay	1.00
3.ay-12.ay	0.099
6.ay-12.ay	1.00

Tablo 11. Bimatoprost flaremetre ölçümlerinin karşılaştırılması

	P değeri
İlk kontrol-15.gün	1.00
İlk kontrol-1.ay	1.00
İlk kontrol-3.ay	0.037
İlk kontrol-6.ay	0.013
İlk kontrol-12.ay	0.00
15.gün-1.ay	1.00
15.gün -3.ay	0.189
15.gün -6.ay	0.077
15.gün -12.ay	0.00
1.ay-3.ay	1.00
1.ay-6.ay	1.00
1.ay-12.ay	0.013
3.ay-6.ay	1.00
3.ay-12.ay	0.677
6.ay-12.ay	1.00

Gruplar arasında asıl değişimlerin görüldüğü 3.ay, 6.ay ve 12.ay sonuçları karşılaştırıldığında kontrol ve timolol maleat grupları ile bimatoprost grubu arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0.00$, $p=0.002$). Altıncı ay sonuçlarına bakıldığında yine kontrol ve timolol maleat grubuyla bimatoprost grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.001$, $p=0.001$). Onikinci ay sonuçlarına bakıldığında Kontrol-Bimatoprost, Kontrol-Latanoprost, Timolol maleat-Latanoprost, Timolol maleat-Bimatoprost grupları istatistiksel olarak birbirinden anlamlı farklıydı ($p=0.003$, $p=0.004$, $p=0.00$, $p=0.00$). Diğer kontrollerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Flaremetre ölçümlerinin gruplar arasında ilaç öncesi, 15. Gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay karşılaştırmaları (p değerleri)

	İlaç öncesi	15.gün	1.ay	3.ay	6.ay	12.ay
Kontrol-Latanoprost	1.00	1.00	0.96	0.81	0.13	0.004
Kontrol-Bimatoprost	0.85	0.65	0.16	0.002	0.001	0.003
Kontrol-Timolol maleat	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Timolol maleat- Latanoprost	1.00	0.98	0.86	0.42	0.26	0.00
Timolol maleat- Bimatoprost	1.00	0.88	0.16	0.000	0.001	0.00
Latanoprost-Bimatoprost	0.94	0.82	0.56	0.27	0.75	1.00

Çalışmada, SMK ölçümleri değerlendirildiğinde kontrol grubunda ilk kontrolde $197.7 \pm 15.1 \mu\text{m}$ iken son kontrolde $198.1 \pm 14.1 \mu\text{m}$ tespit edildi ve takipler süresince anlamlı fark oluşmadı ($p=0.586$).

Topikal antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda ilk kontrolde SMK'da gruplar arası fark yoktu ($p>0.05$).

Timolol maleat grubunda da kontrol grubuna benzer olarak takip süresince herhangi bir değişim tespit edilmedi ($p=0.206$). İlk kontroldeki SMK değeri $193.7 \pm 15.2 \mu\text{m}$ iken, son kontroldeki SMK değeri $193.6 \pm 14.7 \mu\text{m}$ olarak saptandı.

Latanoprost grubuna bakıldığında ilk kontroldeki SMK değeri 188.4 ± 20.1 μm iken son kontrolde bu değer 192.2 ± 19.7 μm idi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$). Bimatoprost grubunda da ilk kontroldeki 193.1 ± 12.4 μm olan SMK değeri son kontrolde 198.1 ± 12.6 μm 'ye yükseldi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.00$) (Tablo 13).

Latanoprost ve bimatoprost grubunda SMK değerleri takipler süresince yavaş bir artış gösterdiği tespit edildi ve bu artışların latanoprost grubunda 6.ayda, bimatoprost grubunda ise 12.ayda belirgin hale geldiği gözlemlendi (Tablo 14).

Tablo 13. Bimatoprost ve latanoprost gruplarında SMK ortalamaları

	Latanoprost-SMK Ort$\pm$SD	Bimatoprost-SMK Ort$\pm$SD
İlk kontrol	188.42 $\pm$ 20.1 μm	193.12 $\pm$ 12.4 μm
15.gün	188.74 $\pm$ 20.2 μm	193.32 $\pm$ 12.2 μm
1.ay	189.00 $\pm$ 20.9 μm	193.32 $\pm$ 12.3 μm
3.ay	190.48 $\pm$ 20.1 μm	195.20 $\pm$ 12.0 μm
6.ay	192.00 $\pm$ 20.0 μm	197.12 $\pm$ 12.5 μm
12.ay	192.29 $\pm$ 19.7 μm	198.12 $\pm$ 12.6 μm

Tablo 14. Bimatoprost ve latanoprost gruplarında kontroller arası SMK değerlerindeki değişimlerin değerlendirilmesi

	Bimatoprost (p değeri)	Latanoprost (p değeri)
İlk kontrol-15.gün	1.00	1.00
İlk kontrol-1.ay	1.00	1.00
İlk kontrol-3.ay	1.00	0.121
İlk kontrol-6.ay	0.07	0.006
İlk kontrol-12.ay	0.000	0.002
15.gün-1.ay	1.00	1
15.gün-3.ay	1.00	0.98
15.gün-6.ay	0.13	0.004
15.gün-12.ay	0.006	0.001
1.ay-3.ay	1.00	0.302
1.ay-6.ay	0.21	0.008
1.ay-12.ay	0.001	0.002
3.ay-6.ay	1.00	0.048
3.ay-12.ay	0.74	0.025
6.ay-12.ay	1.00	1.00

5. TARTIŞMA

Günümüzde glokom tedavisinde temel amaç, glokomatöz hasar gelişiminde en önemli risk faktörü olan yüksek GİB'i düşürmektir. Glokomda tedavinin etkinliği; GİB'in etkin ve kalıcı şekilde kontrol altına alınması ve optik diskteki çanaklaşmanın takibi ve hastanın görme alanı değişimlerinin değerlendirilmesiyle ölçülür. Gelineen noktada GİB'in düşürülmesi için birçok farklı ajan kullanılmaktadır.

Bin dokuz yüz yetmişlerin sonlarına doğru piyasaya sürülen seçici olmayan β -adrenerjik antagonistler glokom tedavisinin ilk basamağını oluşturmuşlar ve dünyada yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. β -adrenerjik antagonistler aköz hümanın üretimini azaltırlar ve GİB'i düşürürler. Ancak bradikardi, hipotansiyon, bronkokonstrüksiyon ve santral sinir sistemi anomalileri gibi yan etkilerinin bulunması kullanımlarına bir miktar sınırlama getirmiştir.

PG analogları, monoterapideki başarıları, tek doz kullanım avantajları, yaşam kalitesini olumsuz etkilememeleri, sistemik ve oküler yan etkilerinin az olması nedeniyle günümüzde yaygın kullanım alanı bulan diğer bir antiglokomatöz ajan grubudur. GİB'deki diurnal değişimleri daha iyi kontrol altına almaları ek avantajlarından biridir.

PG'lerin, inflamatuvar süreçte rol oynayan kimyasal mediatörler olduğunu bilmekteyiz. Kan-aköz bariyerinin zarar görmesi veya işlevini tam olarak yerine getirememesi durumunda PG analogları intraoküler inflamasyona sebep olabilirler (65). İnflamasyon mekanizması incelendiğinde; PGF-2 alfa, PGE-2 salınımını indükler ve sonuç olarak fosfolipaz II aktive olarak araşidonik asit açığa çıkmasına sebep olur. Araşidonik asitler ise göz için pro-inflamatuvar özellik arz eden eikosanoidlerin miktarını arttırarak inflamasyona neden olurlar. Ayrıca kan-aköz ve kan-retina bariyerini de olumsuz yönde etkilerler. Sonuç olarak KMÖ ve ön kamera flare ölçümlerinde artış izlenebilir (56).

Genel tabloya baktığımızda, literatürde PG analogu kullanan glokom hastalarında flaremetri ölçümlerinin 30 foton counts/ms'e kadar çıkabildiğini ancak bu değerlerin klinik bulgu olarak anlam ifade etmediğini görüyoruz. Flaremetre

ölçümlerinin, katarakt cerrahisi sonrası 60 foton counts/ms'e kadar çıkabildiğini, ayrıca kronik veya akut üveitlerde 300 foton counts/ms gibi yüksek değerlerin elde edilebildiğini bilmekteyiz (66).

Birçok farklı çalışma göstermiştir ki latanoprost bağılı KMÖ sıklıkla KMÖ'ye sebep olacak oküler veya sistemik bir risk faktörü varlığında oluşmaktadır. Bu risk faktörleri arasında daha önce KMÖ veya ön üveit geçirmiş olmak, epiretinal membran varlığı, retinal ven tıkanıklığı, komplike katarakt cerrahisi geçirmiş olmak, arka kapsül rüptürü, afaki ve diabetes mellitus sayılabilir (6, 50, 67-71).

Linden ve arkadaşlarının latanoprost dozunun belirlenmesi için yaptıkları çalışmada, 2 haftalık izlem sonucu, günde 4 defa latanoprost kullanan 28 sağlıklı olgunun 15'inde fotofobi, orta şiddette flare ve ön kamerada +1/+2 hücre saptanmıştır. Araştırmacılar latanoprost doz aşımı ile orta şiddette, geçici ön kamera inflamasyonu birlikteliğini tespit etmişlerdir (72).

Warwar ve arkadaşları, topikal latanoprost kullanan 94 hastanın 163 gözünü, yaklaşık 1 yıl boyunca izlemişlerdir. İzlem boyunca 8 gözde (%4.9) anterior üveit, 2 gözde (% 1.2) ise kistoid makula ödemi geliştiği gözlemlenmiştir (51).

Yayınlanan bir olgu sunumunda, PEX glokomu nedeniyle, günlük tek doz bimatoprost başlanan, 72 yaşında, bayan hastada tedavinin 1.haftasında konjonktival hiperemi, ön kamerada flare ve hücre tespit edilmiştir. Sol gözü normal olan hastanın bimatoprost tedavisi kesilmiş ancak topikal steroid verilmemiştir. Sistemik hastalık birlikteliği saptanmayan hastanın sağ gözündeki inflamasyon bulguları yaklaşık iki hafta içerisinde kendiliğinden düzelmiştir (52).

Başka bir çalışmada ise latanoprost kullanan ve bir kısmında üveit öyküsü olan 527 olgu incelenmiştir. Olgular; üveit öyküsü olmayanlar, daha önce üveit geçirmiş ancak aktif üveiti bulunmayanlar ve aktif üveiti bulunanlar olmak üzere üçe ayrılmıştır. Beşyüzbeş sağlıklı olgunun beşi (%1) latanoprost tedavisi sonrası üveit atağı geçirmiştir. Üveit öyküsü olan ancak aktif üveiti olmayan 13 olgunun üçü de üveit atağı (+1 hücre) geçirmişlerdir. Aktif üveiti devam ederken latanoprost verilen

olgularda ise üveitte ağırlaşma görülmezken, GİB yüksek kalmaya devam etmiştir (7).

Diestelhorst ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, PAAG veya PEX glokomlu 30 olgu üç gruba ayrılmış ve bir gruba günde tek doz latanoprost %0.005, bir gruba günde iki doz latanoprost %0.0015, son gruba ise timolol %0.5 verilmiştir. Üç haftalık izlem sonunda GİB düşüşü, günde tek doz latanoprost kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. Timolol grubunda daha fazla olmakla birlikte, bütün gruplarda ön kamera flare değerlerinde hafif bir artış gözlense de, hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (73).

Chang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, GİB'i yüksek seyreden, 84 üveitli olgunun 163 gözünü incelemişlerdir. Üç aylık izlemlerde, olguların bir gözüne PG analogu olmayan bir antiglokomatöz ilaç verilirken diğer gözüne topikal PG analogu verilmiştir. Sonuç olarak iki grupta da üveit bulgularında kötüleşme tespit edilmemiştir ve GİB düşüşü sağlanmıştır. Benzer şekilde, hiçbir olguda tedaviye bağlı KMÖ'de görülmemiştir (74).

Miyake ve arkadaşları, yaptıkları iki farklı çalışma ile timolol maleat ve latanoprostun, katarakt cerrahisi geçirenlerde makula ödemi oluşturma riskini incelemişlerdir. Post operatif 5. haftada çekilen fundus flöresein anjiyografide KMÖ'ye rastlanmamıştır. Bütün olgularda benzer boya sızıntısı olsa da, bu durum klinik olarak anlamlı bulunmamış ve görme keskinliği olumsuz etkilenmemiştir (6, 75).

Furuichi ve arkadaşları, latanoprost kullanan ve kistoid makula ödemi için herhangi bir risk faktörü olmayan 68 olgunun OKT ile SMK ölçümlerini almışlardır. Altı aylık izlem sonunda hiçbir olguda KMÖ izlenmemiştir (8).

Lima ve arkadaşları, afak veya pseudofak olan ve topikal latanoprost tedavisi alan 225 olguyu retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu olguların %44'ünde ameliyat sırasında arka kapsül rüptürü oluşmuş ve üç olguda KMÖ'ye bağlı görme keskinliklerinde Snellen'e göre 2 sıra düşme tespit edilmiştir. Bunlardan ikisi ön vitrektomi gerektiren katarakt cerrahisi geçirmişken, bir tanesi glokom tedavisinden

öncede KMÖ ile izlendiği gözlemlenmiştir. Arka kapsül defekti, psödo fakik veya afakik lens durumu gibi risk faktörleri varlığında, latanoprost kullanımı ile KMÖ gelişebilse de, ilişki düşük izlenmiştir (9).

Çalışmamızda, bimatoprost ve latanoprost gruplarında ilk kontrolde flaremetre değerleri sırasıyla 7.6 ± 6.5 foton counts/ms ve 7.5 ± 5.2 foton counts/ms iken son kontrolde sırasıyla 12.8 ± 7.7 ve 11.7 ± 7.4 foton counts/ms'dir. Flaremetre bulgularımızın, latanoprost ve bimatoprost grubunda, izlemler sonunda yaklaşık 4 foton counts/ms kadar bir artış gösterdiğini ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görüyoruz. Flaremetre ölçüm artışları, bimatoprost grubunda 3.aydan, latanoprost grubunda ise 12.aydan itibaren belirgin hale gelmiştir. Bu durum klinik olarak anlamlı olmasa da, PG analoglarının uzun dönemde kan-aköz bariyerini minimal de olsa etkilediğini söyleyebiliriz. Kontrol ve timolol maleat grubunda ise ilk kontrolde flaremetre değerleri sırasıyla 6.52 ± 3.07 ve 7.2 ± 2.6 foton counts/ms iken, son kontrolde 6.59 ± 3 ve 5.6 ± 2.5 foton counts/ms'dir. Kontrol ve timolol maleat grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmediğini görüyoruz.

Çalışmamızda, olguların hiçbirinde KMÖ açısından risk faktörleri olmamasına rağmen latanoprost ve bimatoprost grubunda yaklaşık 4 μm 'lik SMK artışı görülmüş, ancak KMÖ hiçbir olguda saptanmamıştır. Kontrol grubunda ve timolol maleat grubunda ilk kontrolde SMK değerleri sırasıyla 197.7 ± 15.1 μm ve 193.7 ± 15.2 μm iken son kontrolde sırasıyla 198.1 ± 14.1 μm ve 193.6 ± 14.7 μm 'dir. Latanoprost ve bimatoprost gruplarında ise ilk kontrollerde SMK değerleri sırasıyla 188.4 ± 20.1 μm ve 193.1 ± 12.4 μm iken son kontrolde 192.2 ± 19.7 μm ve 198.1 ± 12.6 μm olduğu görülmüştür. Latanoprost ve bimatoprost gruplarındaki bu minimal SMK artışı klinik olarak bir anlam ifade etmemektedir.

Alm ve arkadaşları, çok merkezli yaptıkları ve günde tek doz %0.005'lik latanoprost veya günde 2 doz %0.5'lik timolol maleat kullanan olguların incelendiği çalışmalarında 267 olguyu, 6 ay boyunca izlemişlerdir. Olgular timolol kullananlar, gündüz tek doz latanoprost kullananlar ve gece yatmadan önce tek doz latanoprost kullananlar olmak üzere üçe ayrılmıştır. Altı aylık izlem sonunda timolol grubunda GİB'de %27'lik, gündüz latanoprost kullanan grupta %31'lik, gece yatmadan önce

latanoprost kullanan grupta ise %35'lik bir düşüş sağlanmıştır. Latanoprostun gece kullanımı, sabah kullanan gruba ve timolol grubuna göre GİB düşüşü açısından daha etkili bulunmuştur (76).

DuBiner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 64 PAAG veya oküler hipertansiyon hastası 30 gün boyunca izlenmiştir. %0.03'lük bimatoprost, sırasıyla GİB'i 5.9-8.9 mm Hg (%25-34) düşürürken, %0.005'lik latanoprost 4.4-7.9 mmHg (% 20-31) kadar düşüş sağlamıştır. Bu gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (77).

Gandolfi ve arkadaşları, PAAG veya oküler hipertansiyon olan 232 olguyu 3 ay boyunca izlemişlerdir. Yüz ondokuz olgu topikal %0.03 bimatoprost, yüz onüç olgu ise topikal %0.005 latanoprost kullanmıştır. Bimatoprost ile günün her saatindeki GİB ölçümleri daha düşüktür ancak istatistiksel olarak latanoprost grubu ile anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Her iki ilaç grubu da kullanım açısından etkili ve güvenli bulunmuştur (78).

Camras ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 268 PAAG ve oküler hipertansiyon olgusu, 6 ay boyunca izlenmiştir. Olgular iki gruba ayrılmış ve bir grup günde 2 defa %0.5'lik timolol kullanırken, diğer grup günde tek doz %0.005'lik latanoprost kullanmıştır. Latanoprost grubundaki GİB düşüşü (6.7 ± 3.4 mmHg), timolol grubuna göre (4.9 ± 2.9 mmHg) istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Timolol grubunda, 4 olgu istenilen GİB düşüşü sağlanamadığı için çalışmadan çıkarılırken, latanoprost grubu için böyle bir durum söz konusu olmamıştır (79).

Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları bir meta-analizde tek doz %0.005'lik latanoprost ve günde iki defa kullanılan %0.5'lik timolol karşılaştırılmıştır. Latanoprost ve timolol başlangıç GİB'e göre sırasıyla %30.2 ve %26.9'luk GİB düşüşü sağlamışlardır. Gruplar arasında bu oran istatistiksel anlamlılık göstermiştir (80).

Noecker ve arkadaşları latanoprost, bimatoprost ve travoprost'un GİB'i düşürme miktarını incelemişlerdir. PAAG, oküler hipertansiyon, PEX glokomu veya pigmenter glokoma sahip 410 olgu üç gruba ayrılmış ve tek doz olmak üzere 136

olguya latanoprost, 138 olguya travoprost ve 136 olguya bimatoprost verilmiştir. 12 haftalık izlem sonrası, latanoprost, bimatoprost ve travoprost kullanan olgularda GİB’de sırasıyla ort. 8.6 ± 0.3 mmHg, 8.7 ± 0.3 mmHg, 8.0 ± 0.3 mmHg düşüş tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (81).

Konstas ve arkadaşları, 103 PEX glokomlu olguyu 1 yıl boyunca, prospektif olarak izlemişlerdir. 51 olgu latanoprost, 52 olgu timolol maleat kullanmıştır. İzlemler sonucunda her iki etken maddede GİB’i belirgin olarak düşürürken, latanoprost daha etkili bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada latanoprost ile diurnal GİB değişikliklerin daha az olduğu ve ölçülen en yüksek GİB değerlerinin timolol maleat grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (82).

Cohen ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada bimatoprost ve timolol maleatın, PAAG ve okuler hipertansiyon hastalarında, 2 yıllık sonuçlarını karşılaştırmışlar ve bimatoprost ile GİB’de ort. 7.8 mmHg’lık bir düşüş saptarken, timolol ile ort. 4.6 mmHg’lık bir düşüş tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada gruplar arası laser fotometri bulgularında fark tespit edilmemiştir (83).

Linden ve arkadaşları, 26 latanoprost kullanan olguyu yaklaşık 12 ay boyunca izlemişlerdir. Son izlemde alınan GİB ölçümünde, ilk ölçülen GİB’e göre ort. 6.9 mmHg (5.3-8.5 mmHg) düşüş tespit edilmiştir. Ayrıca laser flare fotometri ile alınan ölçümlerde 12.ay sonunda herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir (84).

Martin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 30’ar hastanın 30 gözüne uygulanan %0.03’lük bimatoprost ve %0.5’lik timolol maleat karşılaştırılmıştır. Hastaların tedaviye başlanmadan önceki GİB değerleri, bimatoprost grubunda ort. 24.1 ± 3.2 mmHg, timolol maleat grubunda ise 24.1 ± 1.7 mmHg’mış. Altı aylık izlem sonunda, en son kontrolde bimatoprost grubunda 13.4 ± 3.1 mmHg, timolol maleat grubunda 16.6 ± 2.4 mmHg olarak tespit edilmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar içinde ve gruplar arasında ön kamera flare ve KMÖ açısından herhangi bir bulgu saptanmamıştır (85).

Higginbotham ve arkadaşları, timolol ve bimatoprostun GİB düşüşü ve bu ilaçların ön segmentteki yan etkilerini araştırdıkları çok merkezli çalışmalarında, 1198 olguyu 1 yıl boyunca izlemişlerdir. Olguları; günde 2 defa bimatoprost kullananlar, günde 1 defa bimatoprost kullananlar ve günde 2 defa timolol maleat kullananlar olmak üzere üç gruba ayırmışlardır. Günde bir defa bimatoprost kullanan olguların, timolol maleat grubuna göre günün her saatinde istatistiksel olarak daha düşük GİB ölçümlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Günde iki defa bimatoprost damlatan olgularında timolol grubuna göre daha düşük GİB ölçümleri olsa da, günde bir defa kullanıma göre daha etkisiz olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hiçbir olguda laser flare fotometri ölçümlerinde artış saptanmamıştır (86).

Bizim çalışmamızda literatürle uygun olarak, latanoprost, bimatoprost ve timolol maleat grubu topikal antiglokomatöz ilaçların GİB düşüşünde çok etkili olduklarını ve benzer sonuçlar elde ettiğimizi söyleyebiliriz. Timolol maleat grubunda ilk ve son kontrollerdeki GİB'ler 25.4 ± 1.8 mmHg ve 17.4 ± 2.8 mmHg'di. Latanoprost grubunda da ilk ve son kontrollerdeki GİB'ler 25.9 ± 1.7 mmHg ve 16.1 ± 2.7 mmHg idi. Bimatoprost grubunda ise ilk ve son kontrollerdeki GİB'ler 26.0 ± 2.3 mmHg ve 16.8 ± 2.1 mmHg idi.

Timolol maleat grubunda, GİB'de 15.gün kontrolünde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi ($p=0.00$). Timolol maleat, GİB'de yaklaşık %31.4 oranında bir düşüş sağladı.

Latanoprost grubunda GİB, 15.gün kontrolünde belirgin düşüş gösterdi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.00$). Bu grupta GİB'de yaklaşık %36.0'lık bir düşüş sağlandı. Diğer bir prostaglandin analogu olan bimatoprost grubunda ise GİB düşüşü istatistiksel olarak anlamlı şekilde 15.gün kontrolünde sağlandı ($p=0.00$). Bimatoprost grubunda ise %33.3 oranında GİB düşüşü tespit edildi.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında topikal anti-glokomatöz ilaç kullanan tüm gruplarda anlamlı GİB düşüşü tespit edildi ($p<0.001$).

Arcieri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, latanoprost, travoprost veya bimatoprost kullanan fakik, PAAG ya da okuler hipertansiyon hastalarını 1 ay

boyunca izlemişler ve SKK, GİB ve flaremetre bulgularındaki değişimleri incelemişlerdir. Latanoprost, bimatoprost ve travoprost gruplarında sırasıyla GİB değerleri ort. 4.7 ± 4.2 mmHg, 6.4 ± 4.1 mmHg ve 7.3 ± 3.8 mmHg azalmıştır. Ön kamera flare değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ve bir ay sonunda ort. değerler sırasıyla 11 ± 5.2 , 11.1 ± 5.2 ve 9.54 ± 4.01 foton/ms olarak tespit edilmiştir. Santral kornea kalınlıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamıştır ancak bimatoprost grubunda ort. $3 \mu\text{m}$ 'lik bir azalma tespit edilmiştir (19).

PG analoglarının uzun süreli kullanımlarında SKK üzerinde inceltici etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu değişim tam olarak anlaşılamamış olsa da PGF-2 alfa'nın, kornea stromasında matrix metalloproteinazlarını uyararak SKK üzerine inceltici etki gösterdiği düşünülmektedir (20, 21).

Santral kornea kalınlığındaki değişimine bakılan Zhong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, bimatoprost, travoprost ve latanoprost kullanan olgularda yaklaşık 17 aylık izlem sonunda SKK'da sırasıyla 14.95 ± 5.04 , 15.73 ± 3.25 ve $17.00 \pm 6.23 \mu\text{m}$ incelme tespit etmişlerdir. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Altı aydan daha az izlenen olgular, altı aydan daha fazla izlenen olgularla karşılaştırıldığında SKK değişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (20).

Yapılan başka bir çalışmada Kim ve arkadaşları, latanoprost kullanan hastaları kontrol grubuyla SKK'daki değişim açısından karşılaştırmışlar ve latanoprost grubunda $5 \mu\text{m}$ 'lik bir azalma tespit etmişlerdir. Yaklaşık 24 ay izlem sonunda tespit edilen bu azalma kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (21).

SKK açısından bizim çalışmamıza baktığımızda, ilk kontrolde kontrol grubunda SKK $540 \pm 24.6 \mu\text{m}$, timolol maleat grubunda $542 \pm 27.7 \mu\text{m}$, latanoprost grubunda $527 \pm 34.8 \mu\text{m}$, bimatoprost grubunda $542 \pm 34.7 \mu\text{m}$ tespit edildi. Son kontrolde yapılan ölçümlerde ise SKK'lar kontrol grubunda $542 \pm 20 \mu\text{m}$, timolol maleat grubunda $541 \pm 29.2 \mu\text{m}$, latanoprost grubunda $523 \pm 29.9 \mu\text{m}$, bimatoprost

grubunda $538 \pm 31.5 \mu\text{m}$ olarak tespit edildi. Gruplar arası ve tıbbi tedavi öncesi ve sonrasında alınan ölçümler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bütün bu sonuçlar göz önüne alındığında, glokom tedavisinde monoterapide PG analogları güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilir. Ancak olası yan etkilerinin bilinmesi ve hastaların bu yan etkilerin ortaya çıkabileceği göz önüne alınarak izlenmesi önemlidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda monoterapide çok sık kullanılan, timolol maleat ve prostaglandin analoglarının SMK, ön kamera flaremetre ve GİB değerlerine olan etkilerini inceledik. Çalışmanın sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Biriminde, Kasım 2011 ile Haziran 2013 tarihleri arasında takip edilen 73 glokom hastası ve Genel Poliklinikte görülen 18 sağlıklı olgu çalışmaya alındı. Kontrol grubunda 18 olgunun 36 gözü, 73 glokomlu olgunun 121 gözü incelendi. Glokomlu hastalardan 23 olgunun 43 gözüne timolol maleat, 25 olgunun 37 gözüne latanoprost ve 25 olgunun 41 gözüne bimatoprost başlandı. Sırasıyla kontrol, timolol maleat, latanoprost ve bimatoprost grubunun ort. izlem süreleri 12 ± 2 , 10.79 ± 3.8 , 15.79 ± 5.5 , 10.88 ± 4.3 aydı. İzlem süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Gruplar arasında, yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kontrol grubunda ilk ve son kontrollerdeki ortalama GİB'leri 14.6 ± 2.4 mmHg ve 13.9 ± 1.7 mmHg idi. Timolol maleat grubunda ilk ve son kontrollerdeki ortalama GİB'leri 25.4 ± 1.8 mmHg ve 17.4 ± 2.8 mmHg'di. Latanoprost grubunda da ilk ve son kontrollerdeki ortalama GİB'ler 25.9 ± 1.7 mmHg ve 16.1 ± 2.7 mmHg idi. Bimatoprost grubunda ise ilk ve son kontrollerdeki ortalama GİB'ler 26.0 ± 2.3 mmHg ve 16.8 ± 2.1 mmHg idi.

GİB değişimleri incelendiğinde takipler sonunda kontrol grubunda GİB'de %2.3'lük bir düşüş tespit edildi ancak bu değişim anlamlı değildi ($p=0.260$).

Timolol maleat grubunda, GİB 15.gün kontrolünde anlamlı düşüş sağlandı ($p=0.00$). Timolol maleat, GİB'de yaklaşık %31.4 oranında bir düşüş sağladı.

Latanoprost grubunda GİB, 15.gün kontrolünde belirgin düşüş gösterdi ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.00$). Bu grupta GİB'de yaklaşık %36.0'lık bir düşüş sağlandı. Diğer bir prostaglandin analogu olan bimatoprost grubunda ise

GİB düşüşü istatistiksel olarak anlamlı şekilde 15.gün kontrolünde sağlandı ($p=0.00$). Bimatoprost grubunda da latanoprost grubuna benzer şekilde %33.3 oranında GİB düşüşü tespit edildi.

Gruplar arasında ve içinde flaremetre ölçümleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda izlem boyunca herhangi bir değişiklik tespit edilmedi. Kontrol grubunda ilk kontrolde flaremetre ölçümü 6.52 ± 3.07 foton counts/ms iken, son kontrolde 6.59 ± 3 foton counts/ms olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.582$).

Timolol maleat grubunda ilk kontrolde flaremetre ölçümü 7.2 ± 2.6 foton counts/ms iken, son kontrolde 5.6 ± 2.5 foton counts/ms olarak tespit edildi. Timolol maleat grubunda da kontrol grubunda olduğu gibi anlamlı bir değişim saptanmadı ($p=0.30$).

Latanoprost grubunda ilk kontrolde flaremetre ölçümü 7.5 ± 5.2 foton counts/ms iken son kontrolde 11.7 ± 7.4 foton counts/ms olarak tespit edildi. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.011$).

Bimatoprost grubunda ise ilk kontrolde flaremetre ölçümü 7.6 ± 6.5 foton counts/ms iken son kontrolde 12.8 ± 7.7 foton counts/ms olarak ölçüldü ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.00$).

Bimatoprost kullanan grupta, timolol maleat kullanan ve kontrol grubuna göre 3.aydan itibaren belirgin bir flare artışı tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.000$, $p=0.002$). Benzer şekilde latanoprost kullanan grupta da kontrol ve timolol maleat grubuna göre 12.aydan itibaren flare ölçümlerinde artış oldu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.004$, $p=0.000$). Latanoprost ve bimatoprost gruplarında saptanan anlamlı flare artışına rağmen, takiplerde olguların hiçbirinde üveit gelişimi saptanmadı.

SMK ölçümleri göz önüne alındığında kontrol ve timolol maleat grubunda takipler süresince herhangi bir değişim saptanmadı ($p=0.586$, $p=0.206$).

Bimatoprost ve latanoprost kullanan olgularda takiplerde SMK değerlerinde artış olduğu görüldü ($p=0.000$, $p=0.002$). Bu değişim latanoprost grubunda 6.aydan itibaren istatistiksel anlam kazanırken, bimatoprost grubunda 12.aydan itibaren anlamlıydı. Ancak olguların hiçbirinde subretinal sıvı, intraretinal kist tespit edilmedi. Olguların görme keskinlikleri değişmemişti, dolayısıyla SMK' da oluşan minimal artış klinik olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak beklenildiği üzere monoterapide GİB düşüşü amaçlandığında β -blokerler ve PG analogu ilaçlar etkilidir. Prostaglandin analogu ilaçlar hafif de olsa ön kamerada flare artışı ve retinada SMK'de kalınlaşma yapsa da bu durumun klinik olarak önem arz etmediği düşünülmüştür. Daha fazla hasta sayısı ve daha uzun izlem süreleriyle daha kesin sonuçlar elde edilebilir.

7. ÖZET

PROSTAGLANDİN ANALOGU VE TİMOLOL MALEAT KULLANAN HASTALARDA GÖZ İÇİ BASINÇLARI, FLARE VE MAKULA KALINLIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Topikal prostaglandin (PG) analogu kullanan olgularda, göz içi basınç değişimi, ilaç kullanımına bağlı flaremetre değerleri ve santral makula kalınlığındaki (SMK) değişimi tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen 91 olgunun 157 gözü çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda 18 olgunun 36'sı gözü, latanoprost grubunda 25 olgunun 37 gözü, bimatoprost grubunda 25 olgunun 41 gözü, timolol maleat grubunda 23 olgunun 43 gözü incelendi. Tüm olguların, ilk, 15.gün, 1.ay, 3.ay, 6.ay ve 12.ay kontrolünde tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı. GİB değerleri, flaremetre ve SMK ölçümleri her seferinde aynı araştırmacı tarafından not edildi.

BULGULAR: Yaş ve cinsiyet açısından, hiçbir grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Kontrol grubu ortalama 12 ± 2 ay, timolol maleat grubu 10.79 ± 3.8 ay, latanoprost grubu 15.79 ± 5.5 ay, bimatoprost grubu ise 10.8 ± 4.3 ay takip edildi. Topikal ilaç kullanan tüm olgularda GİB'de, başlangıç GİB' e göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi. Bimatoprost ve latanoprost gruplarında flaremetre ölçümlerinde anlamlı artış tespit edildi ($p=0.000$, $p=0.011$). Ayrıca bu iki grupta SMK'da da istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü ($p=0.000$, $p=0.002$). Timolol maleat ve kontrol gruplarında flaremetre ve SMK ölçümleri açısından değişim tespit edilmedi.

SONUÇ: PG analogu kullanımı sırasında flaremetre ve SMK değerlerinde artış tespit edilmiş olsa da, GİB değerlerinin düşürülmesinde PG analogları güvenli ve etkili ilaçlardır.

ANAHTAR KELİMELELER: Prostaglandin analogları, flaremetre, santral makula kalınlığı, göz içi basıncı.

SUMMARY

THE EVALUATION OF INTRAOCULAR PRESSURE, FLAREMETER AND CENTRAL MACULAR THICKNESS CHANGES IN PATIENTS USING PROSTAGLANDIN ANALOGS OR TIMOLOL MALEAT

PURPOSE: To evaluate the intraocular pressure (IOP), flaremeter and central macular thickness changes in patients using topical prostaglandin analogs or timolol maleat.

MATERIAL and METHODS: One hundred fifty-seven eyes of 91 participants were evaluated prospectively at Ankara University Faculty of Medicine. Of 91 patients, 23 patients (43 eyes) were treated with timolol maleat therapy, 25 patients (37 eyes) were treated with latanoprost therapy and 25 patients (41 eyes) were treated with bimatoprost therapy. The remaining 18 participants (36 eyes) were healthy and accounted for the control group. All patients and controls underwent a complete ophthalmologic examination at baseline and after 15th day, one, three, six and twelve months. On ophthalmological examinations, IOP, flaremeter and central macular thickness measurements were taken by same researcher.

RESULTS: There were no statistically significant differences between the ages and sex of the patients and controls. The mean follow-up times for controls, timolol maleat, latanoprost, and bimatoprost group were 12 ± 2 months, 10.79 ± 3.8 months, 15.79 ± 5.5 months, and 10.8 ± 4.3 months respectively. There was a significant decrease from baseline in IOPs for all study medicines. The measured flaremeter values in bimatoprost and latanoprost groups were showed significant difference from baseline ($p=0.000$, $p=0.011$). And also there was a significant increase in the central macular thickness values in the two treatment regimens ($p=0.000$, $p=0.002$). We could not detected significant differences in control and timolol maleat groups for central macular thickness and flaremeter values.

CONCLUSION: Despite the changes in flaremeter values and central macular thickness, topical PG analogs are effective and safe treatment options for reducing IOP.

KEY WORDS: Prostaglandin analogs, flaremeter, intraocular pressure, central macular thickness.

8. KAYNAKLAR

1. Leskea MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 102-6.
2. Avrupa Glokom Derneği, Glokom için Terminoloji ve Rehber, 3.Baskı: 124-126.
3. Konstas AG, Maltezos AC, Gandi S, Hudgins AC, Stewart WC. Comparison of 24-hour intraocular pressure reduction with two dosing regimens of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology* 1999; 128: 15-20.
4. Ayyala R.S, Cruz D.A, Margo CE, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *American J Ophthalmol.* 1998; 126: 602-604.
5. Chang J H, McCluskey P, Missotten T, et al.: Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92: 916-92.
6. Miyake K Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol* 1999; 11: 734- 40.
7. Smith SL, Pruitt CA, Sine CS, Hudgins AC, Stewart WC. Latanoprost 0.005% and anterior segment uveitis. *Acta Ophthalmol Scand.* 1999; 77: 668-72.
8. Furuichi M, Chiba T, Abe K, Kogure S, Iijima H, Tsukahara S, Kashiwagi K. Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. *J Glaucoma.* 2001; 10: 233-6.

9. Lima MC, Paranhos A Jr, Salim S, Honkanen R, Devgan L, Wand M, Gaudio AR, Shields MB. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma*. 2000; 9: 317-21.
10. Ziai N, Dolan JW, Kacere RD, Brubaker RF. The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch Ophthalmol* 1993 ; 111: 1351-8.
11. Kosaka T. The effects of long-term topically applied prostaglandins on aqueous protein concentration and the rabbit ciliary process *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1994; 98: 435-42.
12. Yanoff M., Duker J. S.: *Ophtalmology* 2008 Section 10 Glaucoma 1102-1105.
13. Bengisu U.: *Göz Hastalıkları* 4. Basım Şubat 1998 *Glokom* - 9. Bolum.: 139-158.
14. Hoskins Jr. HD, Kass M. Introduction and Classification of the Glaucomas, Becker-Shaffers *Diagnosis and Therapy of the Glaucomas-Sixth Edition*, Klein EA., the c.v. Mosby Company, St. Louis, Toronto, Baltimore 1989; 1-9.
15. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol* 1975; 53: 34-43.
16. Simon G, Small RH, Ren Q. Effect of corneal hydration on Goldmann applanation tonometry and corneal topography. *Refract Corneal Surg* 1993; 9: 110-7.
17. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The ocular hypertension treatment study: baseline factors that predict the onset of primary-open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 714-20.

18. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: A review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 367-408.
19. Arcieri ES, Pierre Filho PT, Wakamatsu TH, Costa VP. The effects of prostaglandin analogues on the blood aqueous barrier and corneal thickness of phakic patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye*. 2008; 22: 179-83.
20. Zhong Y, Shen X, Yu J, Tan H, Cheng Y. The comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on central corneal thickness. *Cornea*. 2011; 30: 861-4.
21. Kim HJ, Cho BJ. Long-term effect of latanoprost on central corneal thickness in normal tension glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011; 27: 73-6.
22. Wollstein G, Beaton S, Paunescu A, et al. Optical coherence tomography in glaucoma. Shuman JS, Puliafito GA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular diseases. Second Edition. SLACK Inc. Thorofare, NJ. 2004; 483-8.
23. Ozcetin H. Optik Koherens Tomografi. Pozitif Matbaacılık, Genel Bilgiler 2007: 5-6.
24. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology* 2003; 110: 177-89.
25. Tyndall J. On the blue of the sky, the polarization of the skylight, and on the polarization of the light by cloudy matter genereally. *Philosophical Magazine and Journal of Science*, 1869; 37: 384-404.
26. SUN Working group. Standardization of uveitis nomeclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 509-16.

27. Tugal-Tutkun I, Herborg CP. Laser flare photometry: a noninvasive, objective, and quantitative method to measure intraocular inflammation. *Int Ophthalmol*. 2010; 30: 453-64.
28. Shah SM, Spalton DJ, Smith SE. Measurement of aqueous cells and flare in normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 1991; 75: 348-52.
29. Sawa M, Tsurimaki Y, Tsuru T, Shimizu H. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn J Ophthalmol* 1988; 32: 132-42.
30. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 39: 23-42.
31. Gupta V, Ov M, Rao A, Sharma A, Sihota R. Long-term structural and functional outcomes of therapy in juvenile-onset primary open-angle glaucoma: a five-year follow-up. *Ophthalmologica*. 2012; 228: 19-25.
32. Mao LK, Steward WC, Shields MB: Correlation between intra ocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma *Am. Ophthalmol* 1991; 111: 51-54.
33. Gunalp İ: Parasempatik ve simpatik ilaçların glokom tedavisindeki yeri, genel ilkeleri, Ankara Oftalmoloji Demeği Akademik Eğitim Programı XII. Ulusal Oftalmoloji Kursu klinik Uygulamalı Glokom Kursu, Yıldırım Basımevi, Ankara 1992: 99-113.
34. Nardin GF, Zimmerman TJ. Ocular Cholinergic agents in: *The Glaucomas*. Shields MB, Ritch R, Krupin T eds. second edition, mosby-year book, st .louis 1996, 1399-1408.
35. Kayaalp SO. Beta adrenerjik reseptör blokerleri rasyonel tedavi yönünden *Tıbbi Farmakoloji* 1985: 1192-1220.
36. Singh K, Zimmerman TJ. Update on the status of topical beta blockers in the treatment of glaucoma in: *Ophthalmology Clinics Of North America*, New

developments in glaucoma Lee DA. Edt. N.B. Saunders company Philadelphia 1995; 295-302.

37. Orzalessi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A. Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 687-90.
38. Kitazawa Y, et al. The effect of topical beta blockers on plasma lipids and lipoproteins in: *Glaucoma, decision making in therapy* Milano 1996; 181-183.
39. Miki H, Miki K. The effects on the intraocular pressure and visual field resulting from a switch in the treatment from timolol to betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004; 20: 509-17.
40. Cracknell KP, Grierson I. Prostaglandin analogues in the anterior eye: their pressure lowering action and side effects. *Exp Eye Res.* 2009 Apr; 88: 786-91.
41. Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Weinreb RN. Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellular matrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol.* 1997; 41-2: 53-9.
42. Hylton C, Robin AL. Update on prostaglandin analogs. *Curr Opin Ophthalmol.* 2003; 14: 65-69.
43. Turaçlı E. Prostaglandin analogları. *Glokom.* 2003: S: 126-8.
44. Bito LZ. A. Physiologic approach to the development of new drugs for glaucoma. *Ophthalmology Clinics of North America.* 1989; 2: 65-76.
45. Lamminen H, Voipio V, Manninen T, Huttunen H. Effects of latanoprost in iris bioidentification. *Acta Ophthalmol.* 2009; 87: 529-31.
46. Wand M, Ritch R, Isbey Jr EK, et al. Latanoprost and periocular skin color changes. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 614-615.
47. Kook MS, Lee K. Increased eyelid pigmentation associated with use of latanoprost. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 804-806.

48. Stamber RL, Lieberman MN, Drake MV. Prostaglandins. In: Buckwalter W, (ed). Becker- Shaffers's Diagnosis and Therapy of Glaucoma. Mosby, St. Louis 1999: 498-507.
49. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily evening or morning: a comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. Ophthalmology 1995; 102: 1743-1752.
50. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use: experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. Ophthalmology 1998; 105: 263- 268.
51. Warwar RE, Bullock JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. Ophthalmology. 1998; 105: 263-8.
52. Parentin F. Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost: a case report. Ocul Immunol Inflamm. 2003; 11: 67-71.
53. Moreno M, Villena A, Cabarga C. Impression cytology of the conjunctival epithelium after antiglaucomatous treatment with latanoprost. Eur J Ophthalmol 2003; 13: 553-559.
54. Stefan C, Dumitrica DM. Ocular surface dysfunction in glaucoma. Oftalmologia 2008; 52: 114-119.
55. Halpern DL, Pasquale LR. Cystoid macular edema in aphakia and pseudophakia after use of prostaglandin analogs. Semin Ophthalmol. 2002 ; 17: 181-6.
56. Yousufzai SY, Ye Z, Abdel-Latif AA. Prostaglandin F2 alpha and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. Exp Eye Res. 1996; 63: 305-10.

57. Glaucoma. American Academy of Ophthalmology 2010-2011 Chapter 7. 175-176.
58. Kaufmann PL, Mittag TW. Medical therapy of glaucoma. Glaucoma text book of ophthalmology 1994; 9-27.
59. Gaarcia Sanchez. Efficacy and side effects of latanoprost monotherapy compared to adding dorzolamide to timolol in patients with glaucoma. Eur J Ophthalmol 2000; 10: 198-204.
60. Hejkal TW, Comras CB. Prostaglandine analogs in the treatment of glaucoma. Semin Ophthalmol 1999; 14: 114-23.
61. Gupta V, Srinivasan G, Sharma A. Comparative evaluation of bimatoprost monotherapy in primary chronic angle closure and primary open angle glaucoma eyes: a three-year study. J Ocul Pharmacol Ther 2007; 234: 351-358.
62. Woodward DF, Krauss AH, Wang JW, et al. Identification of an antagonist that selectively blocks the activity of prostamides (prostaglandin-ethanolamides) in the feline iris. Br J Pharmacol 2007; 1503: 342-352.
63. Khosla PK, Nayak BK, Prakash P, Ratnakar KS. Effect of hyperosmotic agent (mannitol) on ciliary epithelium. Indian J Ophthalmol. 1981; 29: 29-34.
64. Yanoff M, Duker J.S. Ophthalmology 2008 Section 10 Glaucoma 1154-1158.
65. Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ, Bullock J, Feldman R, Kulkarni P, Michael AJ, Realini T, Warwar R. Anterior uveitis associated with latanoprost. Am J Ophthalmol. 1998; 126: 37-41.
66. Diestelhorst M, Schmidl B, Konen W, Mester U, Raj PS. Efficacy and tolerance of diclofenac sodium 0.1%, flurbiprofen 0.03%, and indomethacin 1.0% in controlling postoperative inflammation. J Cataract Refract Surg. 1996; 22: 788-93.

67. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol* 2008; 53: 93-105.
68. Stewart WC, Kolker AE, Stewart JA, Leech J, Jackson AL. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 314-20.
69. Lima MC, Paranhos A Jr, Salim S, et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma* 2000; 9: 317- 321.
70. Schlote T. Side-effects and risk profile of latanoprost 0.005%. *Ophthalmologe*. 2002 Sep; 99: 724-9.
71. Moroi SE, Gottfredsdottir MS, Schteingart MT, et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1999; 106: 1024-1029.
72. Lindén C, Alm A. The effect on intraocular pressure of latanoprost once or four times daily. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1163-6.
73. Diestelhorst M, Roters S, Krieglstein GK. The effect of latanoprost 0.005% once daily versus 0.0015% twice daily on intraocular pressure and aqueous humour protein concentration in glaucoma patients. A randomized, double-masked comparison with timolol 0.5%. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997; 235: 20-6.
74. Chang JH, McCluskey P, Missotten T, Ferrante P, Jalaludin B, Lightman S. Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 916-21.
75. Miyake K, Ota I, Ibaraki N, Akura J, Ichihashi S, Shibuya Y, Maekubo K, Miyake S. 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: 387-94.

76. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1995; 102: 1743-52.
77. DuBiner H, Cooke D, Dirks M, Stewart WC, VanDenburgh AM, Felix C. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45 Suppl 4: 353-60.
78. Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, Chen K, VanDenburgh AM. Bimatoprost Study Group 3. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther*. 2001; 18: 110-21.
79. Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. *Ophthalmology*. 1996; 103: 138-47.
80. Zhang WY, Po AL, Dua HS, Azuara-Blanco A. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 983-90.
81. Noecker RS, Dirks MS, Choplin N. Comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 210-1.
82. Konstas AG, Mylopoulos N, Karabatsas CH, Kozobolis VP, Diafas S, Papapanos P, Georgiadis N, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0.005% compared to timolol maleate 0.5% as

monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma. *Eye (Lond)* 2004; 18: 893-9.

- 83.** Cohen JS, Gross RL, Cheetham JK, VanDenburgh AM, Bernstein P, Whitcup SM. Two-year double-masked comparison of bimatoprost with timolol in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Surv Ophthalmol* 2004 ; 49: 45-52.
- 84.** Lindén C, Nuija E, Alm A. Effects on IOP restoration and blood-aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 370-2.
- 85.** Martin E, Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Troyano J, Larrosa JM, Garcia-Sanchez J. A 6-month assessment of bimatoprost 0.03% vs timolol maleate 0.5%: hypotensive efficacy, macular thickness and flare in ocular-hypertensive and glaucoma patients. *Eye (Lond)* 2007; 21: 164-8.
- 86.** Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120: 1286-93.