

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I. GÖZ KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. Ahmet Fazıl NOHUTCU**

**PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMLU HASTALARDA
LATANOPROST % 0.005 VE TİMOLOL MALEAT
% 0.5 SABİT KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ**

Dr. Mehmet ÜLKE

UZMANLIK TEZİ

İstanbul - 2007

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I. GÖZ KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. Ahmet Fazıl NOHUTCU**

**PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMLU HASTALARDA
LATANOPROST % 0.005 VE TİMOLOL MALEAT
% 0.5 SABİT KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ**

Dr. Mehmet ÜLKE

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Dilek DEMER BABALIK

İstanbul-2007

ÖNSÖZ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Göz Kliniği'nde uzmanlık eğitimim süresince, yetişmem için özveriyle emek harcayan, bilgi, fikir ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, yanında çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocam, klinik şefimiz Doç. Dr. Ahmet Fazıl NOHUTCU'ya, tez çalışmama katkı ve desteklerinden dolayı tez danışmanım Op. Dr. Dilek DEMER BABALIK'a, tüm uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

*Saygılarımla
Dr. Mehmet ÜLKE*

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	v
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	53
ÖZET.....	54
KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR

GİB	: Göz içi basıncı
PAAG	: Primer açık açılı glokom
MD	: Mean deviation (ortalama sapma)
PSD	: Pattern standard deviation (patern standart sapma)
SF	: Short time fluctuation (kısa süreli dalgalanma)
CPSD	: Corrected pattern standard deviation (düzeltilmiş patern standart sapma)
SKK	: Santral kornea kalınlığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

TABLolar

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı.....	38
Tablo 2: GİB dağılımı.....	39
Tablo 3: Başlangıç GİB'ye göre 1.hafta, 1.-3.-6. ay GİB'deki yüzde düşüş ortalamaları..	40
Tablo 4: GİB'nin gün içi dalgalanma dağılımı.....	41
Tablo 5: GİB'nin 3. ayda ortalama diüurnal değişimi.....	42
Tablo 6: MD dağılımı.....	43
Tablo 7: PSD dağılımı.....	44
Tablo 8: Santral kornea kalınlığı dağılımı.....	45
Tablo 9: Yan etki dağılımı.....	47

GİRİŞ

PAAG (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 belirlenmiş, erişkinlerde görülen, kronik, bilateral, sıklıkla asimetric optik nöropatidir.

Göz içi basıncı yüksekliği, glokomda tedavi edilebilen en önemli risk faktörüdür. PAAG tedavisinin ana amacı göz içi basıncını olabildiğince düşürmektir.

Göz içi basıncını düşürmek için günümüzde birçok antiglokomatöz ilaçtan yararlanılmaktadır. β -Blokörler bu amaçla kullanılan ilk ilaçlar olmuşlardır. Timolol maleat bir β -blokör ajan olup hümör aköz yapımını azaltarak göz içi basıncını düşürür. Prostaglandin analogları da günümüzde göz içi basıncını azaltmak amacı ile ilk tercih ilaçlar haline gelmişlerdir. Prostaglandin analoglarından latanoprost üveoskleral dışa akımı arttırarak göz içi basıncını azaltır.

Monoterapi ile kontrol altına alınamayan glokom hastalarında tedaviye genellikle ikinci bir antiglokomatöz ilaç eklenir. Günümüz glokom tedavisinde gerek damla sayısını azaltarak hasta uyumunu arttırmak; gerekse koruyucu maddelerin göze zararlarından kaçınmak amacı ile sabit kombine ilaçlardan da yararlanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan biri olan Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu göz içi basıncını etkin bir şekilde azaltmakta ve gün içi basınç dalgalanmalarını da kontrol altında tutmaktadır.

Glokom tedavisinde esas amaç göz içi basıncını etkin bir şekilde azaltarak görme fonksiyonunun korunması olduğundan tedavinin etkinliğini değerlendirmekte görme alanı ölçümleri en önemli tanı aracıdır.

Hastaların göz içi basınçlarının doğru değerlendirilmesi ve kullanılan antiglokomatöz ilacın kornea gibi ön segment yapıları üzerine etkisi ve ilacın güvenilirliği açısından santral kornea kalınlığının değerlendirilmesi önem taşır.

Çalışmamızda, PAAG’u olup daha önce tek bir antiglokomatöz ilaç ile takip edilen hastalarda Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonunun göz içi basıncı ve görme alanı üzerine etkisini, göz içi basıncında gün içinde meydana getirdiği dalgalanmayı, santral kornea kalınlığı üzerine etkisini, oküler ve sistemik yan etkilerini incelemeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Glokom genellikle göz içi basıncının artışı ile seyreden, optik sinir başında çanaklaşma; retina ganglion hücre dejenerasyonu ve görme alanı kaybı oluşturan, kronik optik nöropatidir(1).

Glokom dünya çapında geriye dönüşsüz ve önlenemez körlüğün en önde gelen nedenidir(2).

Glokomun görülme insidansı çeşitli yazarlara göre % 0.47 ile % 8 arasında değişmektedir. Aynı zamanda bu insidans yaşla birlikte artmaktadır(3).

Glokomun tanı ve takibinde göz içi basıncı ölçümünün büyük önemi vardır. Nitekim göz içi basıncı halen glokomatöz hasar gelişiminde en önemli risk faktörüdür(4).

Göz İçi Basıncı ve Günlük Göz İçi Basıncı Değişimi

Gözün şeklini ve optik özelliklerini koruyabilmesi için yeterli ve devamlı bir iç basınca sahip olması gerekmektedir. Bunu silyer cisimden salgılanıp ön segment içini dolduran hümör aköz olarak adlandırılan sıvı sağlamaktadır. Hümör aköz devamlı olarak salgılanıp yenilenmekte ve hem salınım hızı hem de gözden çıkışındaki ayarlamalar yoluyla göz içi basıncı düzenlenmektedir(5).

Göz içi basıncı her insanda aynı düzeyde değildir. Normal popülasyonda göz içi basıncı dağılımı bir çan eğrisi oluşturmaktadır ve sınırları 10-21mmHg'lik değerler çizmektedir. Bu sınırların dışındaki göz içi basıncı değerlerinin normal olma olasılığı düşüktür. Bir insanın iki gözü arasındaki basınç değerleri normalde birbirine yakındır. Her iki göz arasındaki 4mmHg'lik göz içi basıncı farkı % 4 oranında görülmektedir(6).

Göz içi basıncı gün içerisinde farklı zamanlarda, kardiyak ve solunum aktivitelerine göre değişebilmektedir. Günlük göz içi basıncı değişimi ortalama 3-5mmHg arasındadır. Göz içi basıncı genellikle sabahları daha yüksek ölçülmektedir. Bu dalgalanmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Plazma kortizol düzeyinin bunda etkili

olabileceği düşünülmektedir. Ancak her insanda değişim aynı olmayabilir. Göz içi basıncı bazı insanlarda akşama doğru yükselmektedir. Çalışmalar bunun dışında iki farklı grup daha göstermiştir. Üçüncü grup akşam göz içi basıncı yüksekliği ile giden, dördüncü grup ta düz olarak adlandırılan ve gün içinde büyük değişim göstermeyen gruptur(7).

Günlük göz içi basıncı değişiminin 10mmHg üzerinde olduğu kişilerde glokom oluşma olasılığı yüksek bulunmuştur(7).

Glokom tedavisinde, hedef göz içi basıncının belirlenmesi önemlidir. Brubaker hedef göz içi basıncını, ganglion hücre kayıp hızının yaşa bağlı kayıp hızından yüksek olmadığı göz içi basıncı değeri olarak tanımlamıştır. Hedef göz içi basıncı dinamik bir kavramdır. Hastadan hastaya değiştiği gibi, hastalığın süresi, yaşam kalitesi ve hastalığın ilerlemesine ait risk faktörleriyle yakından ilişkilidir(8).

Damji ve arkadaşları(9) tarafından hedef göz içi basıncını belirlemeye yönelik bir çalışma yapılmıştır. Buna göre öncelikle glokomlu veya glokom riski taşıyan gözler şüpheli, erken evre hastalık, orta evre hastalık ve ileri evre hastalık olarak evrelendirilirler. Daha sonra bu evreye göre hedef göz içi basıncı aşağıdaki gibi belirlenir:

- a) Şüpheli---Başlangıç göz içi basıncı değerinin en azından % 20 azaltılması ile birlikte 25mmHg'nın altında göz içi basıncı
- b) Erken evre hastalık---Başlangıç göz içi basıncı değerinin en azından % 20 azaltılması ile birlikte 21mmHg'nın altında göz içi basıncı
- c) Orta evre hastalık---Başlangıç göz içi basıncı değerinin en azından % 30 azaltılması ile birlikte 18mmHg'nın altında göz içi basıncı
- d) İleri evre hastalık---Başlangıç göz içi basıncı değerinin en azından % 30 azaltılması ile birlikte 15mmHg'nın altında göz içi basıncı hedeflenir.

Hümör Aköz Dinamiği

Hümör aköz silyer cisim tarafından yapılmaktadır. Ön kamara sıvısının üretiminde silyer cisim üzerindeki silyer prosesler ana rolü oynamaktadırlar. Silyer prosesler üç temel yapıdan oluşmaktadırlar;

- a)Dış kısım---Dışta pigmentli, içte pigmentsiz olmak üzere çift katlı epitel tabakası
- b)Orta kısım---Stroma
- c)İç kısım---Kapiller vasküler ağ tabakası

Silyer proseslerin pigmentli epitel tabakası stromaya, pigmentsiz epitel tabakası arka kamaraya komşudur. Pigmentsiz hücreler birbirine sıkı bağlantılarla bağlanmışlardır. Bu bağlantılar kan-aköz bariyerinin bir kısmını oluşturur ve silyer stromadan arka kamaraya serbest difüzyonu önler(10).

Silyer proseslerin kanlanması anterior silyer arterler ve uzun posterior silyer arterlerle olmaktadır. Bu iki vasküler sistem birleşerek büyük arteriyel halkayı oluştururlar ve silyer prosesler bu halkadan uzanan kapillerler ile beslenirler(10).

Ön kamara sıvısı birbirini izleyen ultrafiltrasyon ve aktif sekresyon olmak üzere iki aşamada oluşmaktadır:

Önce kanın plazma kısmı silyer uzantıların ince kapiller duvarı boyunca stromaya doğru pasif ultrafiltrasyona uğrar. Stromaya geçen ultrafiltrat proteince zengindir. Daha sonra silyer cismin pigmentsiz epitel katmanındaki hücrelerden Na-K ATPaz pompası eşliğinde aktif sekresyonla arka kamaraya doğru Na akışı gerçekleşir. HCO₃ ve Cl gibi negatif elektrik yüklü iyonlar da Na'u takip ederek arka kamaraya taşınır. Böylece arka kamarada güçlü bir ozmotik kuvvet oluşur. Oluşan bu ozmotik etki arka kamaraya doğru sıvı akışına neden olur(11).

Fizyolojik göz içi basıncı değerlerinde hümör aköz üretiminin aktif sekresyon basamağı basınca duyarlı değildir. Ultrafiltrasyon ile oluşan komponent ise göz içi basıncı değişikliklerine duyarlıdır ve artan göz içi basıncı ile azalmaktadır(11).

Brubaker ve arkadaşlarının(12) yaptığı bir çalışmaya göre ön kamara sıvısı üretimi yaklaşık 2.75mikrolitre/dakikadır ve ileri yaşlarda aköz yapımı % 30 azalmaktadır. Hümör aköz üretimi gün içinde de değişmektedir. Gece 1.2 mikrolitre/dakika iken sabah 3mikrolitre/dakika civarındadır.

Hümör aköz arka kamaraya salındıktan sonra lens etrafında dolaşarak pupiller mesafeden ön kamaraya geçmektedir. Ön kamarayı trabeküler ve uveoskleral olmak üzere iki ana yolla terk etmektedir(11).

Hümör aközün büyük bir kısmı trabeküler yolla gözü terk eder (% 80). Bu yol sırasıyla trabeküler ağ, Schlemm kanalı ve venöz sistemden oluşur. Trabeküler ağ üveal, korneoskleral ve jukstakanaliküler dokular olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Trabeküler ağ tek yönlü valv gibi çalışır. Sıvının dışa akımına izin verirken ters yönde geçişini önler. Hümör aközün yaklaşık % 20'lik kısmı gözü uveoskleral yolla terk eder. Sıvı, ön kamaradan suprasilyer ve suprakoroidal boşluğa geçer ve oradan sklera boyunca gözü terk eder(13).

Ön kamaradan trabeküler ağ yoluyla Schlemm kanalına doğru hümör aköz geçişi göz içi basıncına bağımlıdır, uveoskleral yoldan drenaj göz içi basıncından bağımsızdır(13).

Glokomda Tanı Yöntemleri

A) Göz İçi Basıncı Ölçümü

Göz içi basıncını ölçmenin 3 yolu vardır:

- 1) Manometri(invaziv)---Direkt yöntem
- 2) Aplanasyon(düzleştirme)---İndirekt yöntem
- 3) İndentasyon(çökertme)---İndirekt yöntem

İndirekt yöntemler tonometri adını alır. Tonometrinin prensibi, göze uygulanan bir kuvvete karşı gözün verdiği direnci değerlendirmektir(14).

İndentasyon (çökertme) yöntemi ile ölçüm yapan tonometrelerin en çok kullanılanı Schiötz Tonometresidir. Bu tonometre, kornea üzerine oturan içinde hareketli pistonun

bulunduğu bir sistemden oluşur. Pistonun ağırlığı ile santral korneada oluşan çöküntü, pistonun geri itilmesi ile göstergede bir değeri okunmasına neden olur. Bu değere karşılık gelen mmHg çevrim tablosundan bulunur. Yüksek göz sertliği ve yüksek hipermetropi nedeni ile yanlış yüksek ölçüm; düşük göz sertliği, yüksek miyopi, retina dekolman cerrahisi, intravitreal gaz uygulanması nedeni ile yanlış düşük ölçüm alınabilir. Daha dik ve daha kalın korneada göz içi basıncı olduğundan daha yüksek ölçülür(14).

Aplanasyon (düzleştirme) yönteminde göz içi basıncı İmbert-Fick kuralına göre ölçülür. Bu kurala göre esnek bir kürenin içindeki basınç, dışarıdan uygulanan ve kürenin belli bir alanını düzeltirmeye yarayan kuvvetle orantılıdır. Basınç=kuvvet/alan şeklinde ifade edilebilir. Aplanasyon yöntemi ile ölçüm yapan tonometrelerin en yaygın kullanılanı Goldmann Aplanasyon Tonometresidir. Göz içi basıncı ölçümünde uluslararası klinik standarttır. Burada 3.06mm'lik korneal alanı düzeltirmek için gereken kuvvetin gram cinsinden bulunup 10 ile çarpılması ilkesine dayanır. Yer değiştiren hacim çok az olduğundan göz sertliğinin etkisi çok azdır(14).

Aplanasyon tonometresi ile ölçümde hata nedenleri

- a) Floreseinin gereğinden az ya da çok olması
- b) Kapakları açarken göze baskı yapılması
- c) Kornea nedbesi olması
- d) Kornea kalınlığının 550 mikrondan daha kalın ya da ince olması
- e) Prizmanın korneaya temasının uzaması
- f) Yüksek astigmatizmanın olması
- g) Tekrarlayan ölçümler ve aynı bölgenin uzun süre düzeltilmesi
- h) Nefes tutma, sıkı kravat, valsalva manevrası hatalı ölçüme neden olabilir.

Aplanasyon prensibi ile çalışan diğer tonometreler; Perkins el tonometresi, MacKay-Marg tonometresi, Draeger tonometresi, Maklakov tonometresi, pnömotik tonometre, nonkontakt tonometredir(15).

B) Gonyoskopi

İridokorneal açının aynalı kontakt lenslerle muayenesine gonyoskopi adı verilir. Açı detaylarının iyi seçilebilmesi için biyomikroskopik indirekt gonyoskopi en uygun yöntemdir. En sık kullanılan kontakt lensler Goldmann'ın üç aynalı kontakt lensi ve Zeiss'in dört aynalı kontakt lensidir. Goldmann lensinin küçük aynası 360 derece çevrilerek tüm açı incelenebilir. Zeiss gonyolensinin dört aynası ile aynı anda tüm açığı incelemek mümkündür(15).

Açı elemanları yukarıdan aşağıya doğru; Schwalbe hattı, trabekulum, Schlemm kanalı, sklera mahmuzu, silyer cisim ve iris proseslerinden oluşmaktadır(15).

Günümüzde en yaygın kullanılan açı derecelendirme sistemi Shaffer tarafından kullanıma sokulmuştur(15).

- Grade 0: Hiçbir açı elemanı seçilememektedir.---Kapalı açı
- Grade 1: Schwalbe çizgisi görülebilmektedir.--- Kapanma olasılığı yüksek açı
- Grade 2: Schwalbe çizgisi ve trabekulum görülebilmekte, sklera mahmuzu görülememektedir.---Kapanma olasılığı çok az olan açı
- Grade 3: Sklera mahmuzu dahil bütün yapılar görülebilmektedir.---Kapanma olasılığı olmayan açı
- Grade 4: Silyer cisim dahil tüm açı elemanları görülebilmektedir.---Açık açı

C) Optik Sinir Başı ve Retina Sinir Lifleri İnceleme Yöntemleri

Optik sinir başının ve retina sinir liflerinin incelenmesi için çok çeşitli yöntemler mevcuttur. Klinik olarak en değerli yöntem direkt ve indirekt oftalmoskopidir. Heidelberg retinal tomografi (HRT) optik diskin 3 boyutlu görüntüsünü oluşturup çeşitli değişkenleri normal popülasyondan oluşturulan veri tabanı ile karşılaştırarak optik diskteki değişimleri analiz etmektedir. Retina sinir lifleri incelemesinde tarayıcı laser polarimetri ve optik koharent tomografi (OCT) en sık kullanılan yöntemlerdir(16).

Erken glokomda optik disk değişiklikleri ile görme alanı kaybı arasındaki ilişkinin incelenmesi ile disk hasarının görme alanı kaybından daha önce ortaya çıktığı ve görme

alanı kaybı ortaya çıktıktan sonra optik disk kenar kalınlığındaki azalmanın hızlandığı saptanmıştır(17).

Glokom tanısını koymak ve tedaviye başlamak için optik sinir başının görünümünün değerlendirilmesi önemlidir. Normal popülasyonun % 96'sında iki göz arasındaki vertikal çukur/disk oranı farkı; 0.2 ya da daha azdır. Yine normal popülasyonun % 5'inden azında çukur/disk oranı 0.65'den büyüktür. İki göz arasındaki çukur/disk oranı farklılığının görme alanı kaybıyla ilişkisi vardır(18).

Glokomatöz optik disk değişiklikleri olarak;

- a) Optik disk çukurluğunda büyüme ve derinleşme
- b) Vertikal çukur/disk oranında büyüme
- c) Lamina kribroza porlarının belirginleşmesi, porların çizgisel hal alması
- d) Nöroretinal kenar incilmesi
- e) Nöroretinal kenarda soluklaşma
- f) Damarlarda nazale kayma
- g) Süngü bulgusu
- h) Sirkumferansiyel damarların açığa çıkması
- i) Damarlarda daralma
- j) Disk hemorajileri
- k) Peripapiller atrofi tanımlanabilir.

Retina sinir lifleri tabakasında ise

- a) Çizgisel defektler
- b) Kama tarzı defektler
- c) Diffüz defektler tanımlanmıştır.

D) Görme Alanı

Görme alanı, sabit bir noktaya bakarken görülebilen tüm alan olarak tanımlanabilir. Sınırları üstte 60, nazalde 65, altta 75 ve temporalde 100 derecedir(19).

Günümüzde Humphrey ve Octopus otomatik perimetreleri en çok kullanılan görme alanlarıdır(19).

Terminoloji

Görme alanının fovea santrale uyan kısmına fiksasyon; fiksasyonun içinde kaldığı 30° lik görme alanı parçasına santral alan denir(20).

Eşik, statik olarak gösterilen uyarının % 50 oranında algılandığı ışık şiddetidir. Aynı ışık eşğine sahip lokalizasyonları birleştiren eğriye izopter denir. Merkeze yakın küçük izopterler yüksek retina duyarlılığı olan bölgeleri, periferdeki büyük izopterler ise düşük retina duyarlılığı olan bölgeleri temsil eder(20).

Duyarlılıktaki azalmaya depresyon, lokal defekt veya görme alanındaki depresyona skotom denir. Maksimum uyarana rağmen devam eden görme alanı defektine absölu defekt denirken; rölatif defekt uyarının şiddeti arttırıldığında kaybolan defektir(20).

Görme alanı ölçümlerindeki değişikliklere flüktüasyon denir. Short-term flüktüasyon ölçüm esnasında görme alanı cevap değişikliğiiken; long- term flüktüasyon aynı gözde farklı zamanlarda yapılan görme alanları arasındaki farklılıklardır(20).

Görme alanı üç boyutlu bir yapıya sahiptir. Görme alanının bu üç boyutlu yapısına görme tepesi denir. Burada yer alan X ve Y eksenleri fiksasyondan uzaklığı, Z ekseni retina duyarlılığını gösterir. Görme keskinliği bu tepenin en üstünde en fazladır ve periferde gidildikçe azalır. Görme alanı ölçümleri bu tepenin yükseklik ve şeklini belirlemek için yapılır(21).

Görme alanının ölçümünde perimetreler kullanılmaktadır. Perimetreler statik ve kinetik olmak üzere ikiye ayrılır. Kinetik perimetrede hedef parlaklığı sabittir. Uyarın görülünceye kadar periferden santrale doğru yaklaştırılır. Statik perimetrede ise hedef lokalizasyonu sabittir. Hedef görülünceye kadar parlaklığı arttırılır. Hareketli hedefler görme sistemi tarafından farklı algılandığı için kinetik perimetrelerin keskinliği daha azdır. Otomatik perimetrelerin çoğu eşik ölçümü için statik perimetreyi kullanmaktadır(21).

Görme Alanında Yanıtı Etkileyen Faktörler

- a) Zemin aydınlığı: Retina adaptasyonu açısından zemin aydınlığı önemlidir. Karanlığa adapte retina aydınlığa adapte retinadan daha duyarlıdır(22).
- b) Hedef büyüklüğü: Büyük hedefler küçüklerden daha kolay görülmektedir. Retina duyarlılığı büyük hedefler için daha fazladır(22).
- c) Hedef şiddeti: Hedef parlaklığı arttırıldıkça hedef daha kolay görülür(22).
- d) Hedef hızı: Hareketli noktalar duranlardan daha kolay fark edilir(22).
- e) Hedefin gösterilme süresi: Hedef uzun süre gösterildiğinde retinal duyarlılık artar; kısa süre gösterildiğinde ise azalır. Bu olaya temporal sumasyon denir. Olguların çoğunda temporal sumasyon 0.2 sn'de tamamlanır. Hedefin daha uzun süre gösterilmesinde retinal duyarlılıkta artış olmaz(22).
- f) Retinal odaklanma: Düzeltilmemiş kırma kusurları retinal duyarlılığı baskılayabilir. Kırma kusurları düzeltilerek yapılan ölçümlerde retina üzerine tam odaklanma olacağından hedefler daha kolay görülecektir(22).
- g) Fiksasyon: Görme alanının sağlıklı olabilmesi için hastanın sürekli fiksasyonu önemlidir(23).
- h) Pupilla genişliği: Pupillanın küçük olması retinal duyarlılıkta azalmaya neden olur. Test sırasında pupilla çapının 2.5 mm'den büyük olması gerekir(22).
- i) Lens kenarı artefaktı: Kırılma kusurlarını düzeltmek için kullanılan lenslerin kenarlarına ait defektler görme alanında görülebilir. Sıklıkla temporal kadranda ortaya çıkarlar. Hasta yüksek hipermetropsa ve görme alanının da halka tarzında bir defekt görülüyorsa akla gelmelidir(24).
- j) Kapak artefaktı: Görme alanını üst yarısında görülen absolü defektlerdir. Yaşlı ve pitozisi olan hastalarda dikkat edilmelidir(25).
- k) Oküler patoloji: Kornea lekesi, lens ve vitreus bulanıklıkları görme alanında yaygın duyarlılık azalmasına neden olur(25).
- l) Öğrenme etkisi: Hastaların ilk görme alanı testinden sonra görme alanında belirgin bir düzelme olmaktadır. Bu testi öğrenmenin etkisidir(23).
- m) Yorgunluk: Test süresi uzadığında hastanın dikkati dağılmakta, bu da retina duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır(22).

n) Yaş: Retina duyarlılığı yaşla birlikte azalmaktadır. Yirmi yaşından sonra her dekad için santral görme alanındaki duyarlılık azalması yaklaşık 0.5Db, periferik duyarlılık azalması ise 0.75-1.0dB arasındadır(26).

Glokomda Görme Alanı Kayıpları

Glokomda görme alanı kayıplarını bölgesel ve genel olmak üzere iki kısımda inceleyebiliriz:

A. Bölgesel Kayıplar

- Rölatif Skotom: Arkuat alanda küçük skotomlardır(27).
- İzole Parasentral Skotom: Kör nokta ile birleşmeyen parasentral bölgedeki erken glokomatöz skotomlardır. Glokom ilerledikçe bu defektler genişlemekte, derinleşmekte ve arkuat skotoma dönüşmektedir(27).
- Arkuat Skotom: Tam bir sinir lifi demet defektini gösterir. Kör noktadan başlar, fiksasyonun etrafında ark şeklinde dolanır ve horizontal raphede sonlanır(27).
- Nazal Basamak: Horizontal meridyende sona eren periferik kayıptır. Glokomun erken döneminde rastlanır(27).
- Temporal Basamak: Nazal sinir lifi trasesine uyar. Sıklıkla geç dönemde görülür(27).
- Santral ve Temporal Ada: Glokom ilerlediğinde alt ve üst aksonların çoğu haraplanır. Geniş görme alanı kayıpları görülür. Makülopapüller demet ve bazı nazal lifler kalır. Bunlar santral ve periferik görme adalarını oluştururlar. Son evre glokomunda kalan merkezi adacığın ayrıntılarını görmek için 10-2 eşik testi kullanılır(27).

B. Genel Kayıplar

Perimetride tüm test noktalarında eşit miktarda duyarlılık azalması saptanır. Glokomun en erken belirtisi olabilir. Optik sinir başındaki küçük dağılmış demetlerin hasarı duyarlılıkta genel bir azalma oluşturur. Genelde lokal defektlerle beraber bulunur(27).

Glokomda görme alanını test etmek için genellikle Humphrey perimetresinin 30-2 santral tam eşik testi veya Octopus perimetresinin G1 programı kullanılmaktadır(20).

Humphrey Otomatik Perimetresi

Bilgisayarlı statik bir perimetredir. Zemin aydınlığı 15dB'dir. Uyarın şiddeti 0-51dB arasında değişebilir. Uyarınlar hastaya 0.2sn gösterilir(28).

Fiksasyon kontrolü amacıyla Heijl-Krakau kör nokta moniterize tekniği kullanılır. Burada kör noktaya belli aralıklarla uyarın gönderilir. Bu uyarınlara pozitif yanıt kötü fiksasyonu gösterir. Kör nokta 5°-7° arasında olduğu için bu teknikle küçük fiksasyon kayıpları saptanabilir(28).

Humphrey perimetresinde tarama ve eşik testleri olmak üzere iki çeşit test uygulanmaktadır(28).

- Tarama testleri: Kısa sürede hasta hakkında genel fikir verirler. Kabaca görme alanında kayıp olup olmadığını belirlerler. Üç zon yöntemi en sık kullanılan yöntemdir. Burada bilgisayar dört noktadan ölçüm alır ve her hasta için ayrı teorik bir görme tepesi çizer. Her bir nokta teorik eşik değerin 6dB üstü bir uyarınla taranır. Saptanan her kayıp çok parlak bir uyarınla yeniden taranır ve rölatif-absolü ayırımı yapılır(29).

- Eşik Testleri: Kayıp derecesini belirlemek için her noktanın duyarlılığı ölçülür ve normalden ne kadar saptığı belirlenir. Santral, periferik ve özel testler olmak üzere üç grup eşik testi vardır. Santral 24-2 ve 30-2 orta hattın her iki yanına uyarın yollayan testlerdir. Ayrıntılı periferik inceleme için periferik 30-2 ve 60-2; açıklanamayan düşük görme keskinliği olan hastalarda santral 10-2 testleri kullanılır. Hemianopsi ve kuadranopsi tanısında nörolojik testler kullanılır. Burada vertikal meridyenin her iki yanındaki noktalar taranır(29).

Eşik testleri glokomatöz kaybın gerçek büyüklüğünü ve derinliğini vermektedir. Uzun sürmesi dezavantajdır(29).

Humphrey Otomatik Perimetrisinin Analizi

A. Güvenilirlik İndeksleri

Görme alanının sol üst köşesinde yer almaktadır.

- Fiksasyon Kayıpları: Belli aralıklarla kör noktaya parlak uyarın gönderilir. Normalde farkedilmemesi gereken bu uyarının kaç kere görüldüğünü gösterir. Fiksasyon kaybı oranı %20'i aşarsa test güvenilir değildir. Fiksasyon kaybının fazla olması görme alanını olması gerekenden daha iyi gösterir (20-30).

- Yanlış Pozitif Cevap: Hastaya uyarın verilmediği halde görmüşçesine cevap vermesidir. Yanlış pozitif hata oranı % 33'den çok ise test güvenilir değildir. Yanlış pozitif cevapların çok olması görme alanını olması gerekenden daha iyi gösterir(20-30).

- Yanlış Negatif Cevap: Hastanın daha önceden gördüğü eşik değerden daha parlak uyarın gösterildiği halde hastanın bunu görememesidir. Hata oranı % 33'den yüksek ise test güvenilir değildir. Yanlış negatif cevapların çok olması görme alanını olması gerekenden daha kötü gösterir. Aynı zamanda hastanın dikkatsiz olduğunu belirler(20-30).

B. Global İndeksler

Muayenede elde edilen gerçek verilerin matematiksel toplamıdır. Görme alanını sağ alt kısmında yer almaktadır.

- Mean Deviasyon(MD): Hasta cevabı ve o yaş ile uyumlu ortalama değer arasındaki farkın ortalamasıdır. Ortalama kaybı yani görme alanındaki genel depresyonu gösterir. -2dB'e kadar normaldir. MD değerindeki negatifliğin artması genel depresyonun artmasıyla paralellik gösterir(28).

- Pattern Standart Deviasyon(PSD): Her noktadaki eşik değerler ile beklenen eşik değer arasındaki farklılıkların standart sapmasıdır. Lokal görme alanı hasarını gösterir. Yüksek PSD görme tepesinin yüzeyinin düzensizliğini belirtir(28).

-Short-term Fluktuasyon (SF): Görme alanında bazı noktaların ikinci kez kontrol edilmesi ile saptanan farklılığın istatistiksel sonucudur. Kısaca cevap değişkenliğinin bir ölçüsüdür. Genelde normal genç erişkinlerde 1.5-2.5dB arasındadır. SF'nin 3.5dB üzerinde olması görme alanının anormal ve güvenilmez olduğunu gösterir. Genellikle iyi kooperasyon olmayanlarda, görme alanında duyarlılığı azalanlarda ve glokom şüphesi olanlarda artar(20-30).

-Corrected Pattern Standart Deviasyon (Düzeltilmiş PSD, CPSD): PSD'nin standart sapmadan etkisi uzaklaştırılırsa düzeltilmiş PSD elde edilir. 2dB'e kadar normaldir. Gerçek lokal defektleri tanımlamak için daha duyarlıdır(28).

MD ve CPSD normal ise görme alanı genellikle normaldir. MD yüksek, CPSD normal ise genel kayıp; MD normal, CPSD yüksek ise lokal kayıptan söz edilir. Her iki indeks te yüksek ise lokal ve genel kayıp birlikte bulunur(20).

C. Sayısal ve Grafiksel Haritalar

Görme alanının sol üst kısmındaki sayısal şemada her noktaya ait eşik değer ölçümleri desibel cinsinden gösterilmektedir. Onun sağında aynı değerler gri şema olarak belirtilir. Gri şema görme alanını izopterlere benzer ifadesidir. Hasarın topografisini hızlıca değerlendirmemizi sağlar. Bu haritaların altında solda toplam sapma, sağda patern sapma haritaları bulunur(20).

Toplam sapma haritaları, incelenen noktaların, olgunun yaşına uygun normal popülasyon verileri ile farkını desibel cinsinden, nümerik ve grafiksel olarak gösterir. Görme tepesinin genel sapmasını belirtir(31).

Patern sapma haritaları, toplam sapma haritalarına benzer ancak katarakt, küçük pupilla gibi görme alanında genel depresyon yapan etkenlerin neden olduğu değişiklikleri düzeltir(31).

Santral Kornea Kalınlığı ve Glokom

Glokomun tanı ve tedavisinde göz içi basıncının doğru ölçülmesi en önemli aşamayı oluşturmaktadır. Ehlers ve Whitacre santral kornea kalınlığının göz içi basıncı ölçümüne etki ettiğini göstermişlerdir(32-33).

Korneanın santral kalınlığı normalde 520µm dolayında olup periferal bölümü asimetrik olarak kalınlaşır ve limbusa doğru 650µm'e ulaşır(34).

Santral kornea kalınlığı ölçümleri korneanın metabolik durum, hidrasyon gibi yapısal kompozisyonunu gösteren bir işarettir ve pakimetre denen aletlerle ölçülür. Santral kornea kalınlığı diüurnal bir varyasyona sahiptir. İnce kornealarda basınca bağlı daha fazla bir deformasyon olur, bu da göz içi basıncının düşük saptanma nedenini kısmen açıklar. Kalın korneaları çöktürmek ve düzleştirmek için daha fazla basınca ihtiyaç vardır. Böylece göz içi basıncı daha yüksek ölçülecektir(33).

Whitacre ve arkadaşları(33) ince kornealarda göz içi basıncının 4.9mmHg kadar daha düşük ölçüldüğünü, kalın kornealarda 6.8mmHg daha yüksek ölçüldüğünü belirtmektedirler.

Santral kornea kalınlığında ortalama her 50µm'lik sapma için normal gözlerde 1.1mmHg; glokom ve glokom şüphesi olan gözlerde 2.5mmHg'lık göz içi basıncı farklılığı oluşmaktadır(33).

Glokomun Sınıflandırılması

Edinsel Glokomlar

A- Açık Açılı Glokom

1) Trabekülum Öncesi Engel (membran oluşumu)

- a) Neovasküler Glokom
- b) Travma
- c) Ön Kamaraya Doku İlerlemesi
- d) İltihabi Membranlar (Fuchs Heterokromik Sikliti, İnterstisyel Keratit)

2) Trabekülum Engeli

- a) Süzme Yeteneğinde Azalma
 - Primer Açık Açılı Glokom
 - Steroid Glokomu
- b) Trabekülum Ağında Birikim
 - Alyuvar Birikimi
 - *Hemorajik Glokom
 - *Hayalet Hücreli Glokom
 - Makrofaj Birikimi
 - *Hemolitik Glokom
 - *Fakolitik Glokom
 - *Melanolitik Glokom
 - Neoplastik Hücre Birikimi
 - *Malign Tümörlere Bağlı Glokom
 - *Jüvenil Ksantogranüloma Bağlı Glokom
 - Pigment Partikülleri Birikimi
 - *Pigmenter Glokom
 - *Pseudoeksfolyasyon Glokomu
 - *Üveite Bağlı Glokom
 - *Malign Melanoma Bağlı Glokom
 - Protein Birikimi
 - *Lense Bağlı Glokom (Fakolitik ve Fakoanflaktik Glokom)
 - Viskoelastik Maddeye Bağlı Glokom

- Vitreusa Bağlı Glokom
- Alfa Kimotripsin Glokomu
- c) Trabekülumda Değişiklik
 - Ödem
 - *Trabekülitis
 - *Episklerit ve Sklerit
 - *Alkali Yanığı
 - Travmatik Açık Resesyonu
 - Göz içi Yabancı Cisim
 - *Şalkosis
 - *Siderosis

3) Trabekülum Sonrası Engel

- a) Schlemm Kanalı Tıkanması
 - Schlemm Kanalı Kollapsı
 - Orak Hücre ile Tıkanma
 - b) Yüksek Episkleral Venöz Basınç
 - Karotiko-Kavernöz Fistül
 - Kavernöz Sinüs Trombozu
 - Retrobülber Tümör
 - Troid Oftalmopati
 - Vena Kava Süperior Tıkanması
 - Mediastinal Tümörler
- B- Açık Kapanması Glokomu
- 1) İrisin Öne Çekilmesi
 - a) Membran Kontraktürü
 - Neovasküler Glokom
 - Travma
 - b) İnflamatuar Membran Kontraktürü
 - 2) İrisin Öne İtilmesi
 - a) Pupilla Bloklusu
 - Pupilla Bloğu Glokomu

- Lense Bağlı Glokom
- Şişkin Lens
- *Sublukse Lens
- *Hareketli Lens
- Çevresel Ön Yapışıklıklar
- *İris-Vitreus Bloğu
- *Pseudofakik Glokom
- *Üveit
- b) Pupilla Bloksuz
- Plato İris
- Malign Glokom(Silyer Blok Glokomu)
- Lense Bağlı Glokom
- Lens Ekstraksiyonu
- Skleral Çökertme
- Panretinal Fotokoagülasyon
- Santral Retinal Ven Tıkanması
- Göz İçi Tümörler
- Ön Üvea Kistleri

Doğumsal ve Gelişimsel Glokomlar

A- Açık Açılı Glokom:

1) Trabekülum Öncesi Nedenler

- a) İrido-Korneal Endotelyal Sendrom
- b) Posterior Polimorf Distrofisi

2) Trabeküler Nedenler

- a) Ön Kamara Açısının Tıkanması
- Tümör Hücreleri
- Açıda Anomali
- *Primer Konjenital Glokom
- *Juvenil Glokom
- *Axenfeld-Rieger Sendromu
- *Peter's Anomalisi

*Aniridi

3) *Trabekulum Sonrası Nedenler*

a) Episkleral Venöz Basıncın Artması

-Sturge-Weber Sendromu

-Ailevi Yüksek Episkleral Venöz Basıncı

B- Açı Kapanması Glokomu:

1) *Açıda Membran Kontraktürü*

a) İrido-Korneal Endotelyal Sendrom

b) Posterior Polimorf Distrofisi

2) *Pupiller Bloklu*

a) Lens Subluksasyonu

-Marfan Sendromu

-Weill-Marchesani Sendromu

-Homosistinüri

3) *Pupiller Bloksuz*

a) Retinoblastom

4) *Lens Arkası Membran Kontraktürü*

a) Prematür Retinopatisi

b) Persistan Hiperplastik Primer Vitreus

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOM

Primer açık açılı glokom(PAAG) açık ön kamara açısı ve 21mmHg üzerinde göz içi basıncı ile birlikte, optik sinir liflerinde edinsel kayıp ve görme alanında anormalliklerle belirli, erişkinlerde görülen kronik, bilateral, sıklıkla asimetrik bir optik nöropatidir(35).

Primer açık açılı glokom, 40 yaş üzerinde yaklaşık her 100 kişiden birini etkileyecek şekilde en sık görülen glokom türüdür(15).

Risk Faktörleri

1) Göz içi Basıncı: Yüksek göz içi basıncı, PAAG'da en önemli risk faktörüdür. Ancak hastalıklı ve sağlıklı ayırımı yalnız göz içi basıncına dayanılarak yapılamaz. Örneğin normal basınçlı glokomda, göz içi basıncı 21mmHg'nin altında olmasına rağmen glokomatöz hasar mevcuttur. Benzer şekilde oküler hipertansiyonda göz içi basıncı 21mmHg'nin üzerinde olmasına rağmen glokomatöz hasar yoktur. Göz içi basıncı yüksekliği tedavi edilebilir tek risk faktörüdür. Göz içi basıncı arttıkça optik sinir hasarı artmaktadır(35).

2) Optik Sinir: Optik disk çukurluğundaki genişleme her zaman glokom anlamına gelmez. Nöroretinal kenarda edinsel ve ilerleyici incelmeye PAAG'ın esas bulgusudur. Optik diskteki çukur/disk oranı ne kadar büyükse görme alanı kaybı da o kadar fazla olur(35).

3) Yaş: PAAG insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artmaktadır(36).

4) Irk: PAAG siyah ırkta beyazlara oranla 4 kat daha fazla görülmektedir(36).

5) Cinsiyet: Aynı yaştaki kadın ve erkekler arasında glokom görülme sıklığı arasında fark yoktur(35).

6) Genetik: Ailesel faktörler PAAG'a yatkınlıkta rol oynamaktadır ve multifaktöryel geçiş göstermektedir. Ailevi glokom olguları % 13-47 arasındadır. Bugüne kadar PAAG'a neden olan 6 farklı gen saptanmıştır(36).

7) Miyopi: Yüksek miyoplarda PAAG görülme sıklığı fazladır(36).

8) Sosyoekonomik Faktörler: Sosyoekonomik durumu düşük bireylerde PAAG görülme olasılığı yüksektir(36).

9) Sistemik Hastalıklar: Diabetes Mellitusu olan hastalarda PAAG görülme sıklığı 3 kat artmıştır. Kronik Hipertansiyon, optik sinir başındaki otonöregülasyonu bozar. Diastolik

kan basıncı düştüğü zaman optik sinir perfüzyonu bozulur ve sinir başı hasarı oluşur. Diastolik kan basıncı 30-40mmHg'nin altında olan hastalarda glokom oluşma olasılığı 6 kat daha fazladır. Hiperkolesterolemi-hiperlipidemi damarsal etkileri nedeni ile göreceli risk faktörleridir. Migren ve tiroid oftalmopati de göz içi basıncı artışına neden olan diğer sistemik nedenlerdir(36).

Primer Açık Açılı Glokomun Patofizyolojisi

Göz içi basıncı yükselmesi hüner aközün yapımı ve dışa akımı arasındaki dengeyi bozulmasına bağılı olarak oluşur. Olguların az bir kısmında aköz hipersekresyonu göz içi basıncının yükselmesine neden olmakla birlikte PAAG'un asıl nedeninin aköz dışa akımının azalmasına bağılı olduğu kabul edilmektedir(37).

PAAG'daki dışa akım direnci en fazla trabeküler ağı ile Schlemm kanalı endoteli arasındaki bölgede yani jukstakanaliküler tabakadan olmaktadır(37).

Primer Açık Açılı Glokomda Ön Kamara Açısı Değişiklikleri

1) Jukstakanaliküler bölgede, pigment, eritrosit, glikozaminoglikan, amorf materyal, ekstrasellüler lizozom gibi yabancı bir materyalin birikmesi hüner aközün dışa akımında direnç oluşturur(37).

2) Trabeküler endotelyal hücre kaybı, fagositoz aktivitesinde azalma ve makromoleküllerin yetersiz sentezine neden olmaktadır. Bu da hüner aközün dışa akımını azaltmaktadır(37).

3) Schlemm kanalı iç duvarındaki endotelyal yapıdaki delik sayısındaki azalma ve vakuollerin kaybı dışa akımın azalmasına neden olur(37).

4) Göz içi basıncının yükselmesi ile devreye giren hüner aköz yapımını azaltıcı ve dışa akımı arttırıcı nörolojik feedback mekanizmalarında bozulma göz içi basıncının arttırır(37).

Primer Açık Açılı Glokomda Optik Disk Değişiklikleri

PAAG' da görülen glokomatöz optik nöropati retinal ganglion hücresi ölümü sonucu ortaya çıkar. Glokomatöz optik sinir hasarının oluştuğu yer lamina kribrosadır. Optik diskteki çukurlaşma glokomatöz optik atrofinin tipik belirtisidir. Çukurlaşma lamina kribrosanın arkaya doğru çanaklaşması, lamina demetlerinin uzaması ve optik halkadan geçen aksonların kaybı ile karakterizedir. Optik disk santralindeki çukurluğun optik diske oranına çukur/disk oranı denir. Çukur/disk oranını 0.3'den fazla ve iki göz arasındaki farkın 0.1'den fazla olması glokom şüphesini doğurur(37).

Glokomatöz hasarda nöretinal kenar öncelikle alt temporal ve sonra üst temporal bölgeden incelik ve optik diskte oval şekilli bir çanaklaşma görülür. Aynı zamanda disk kenarında mum alevi şeklinde hemorajiler ve diskten çıkan kan damarlarında dirseklenme ve nazale doğru itilme görülebilir. Çukur/disk oranı arttıkça çanak yuvarlaklaşır ve soluklaşır. Lamina kribrosanın delikli yapısı görülür hale gelir(15).

Glokomdaki optik sinir harabiyeti, diğer tipteki optik nöropatilerden farklı olup; retina ganglion hücre aksonları dışında glial doku harabiyeti ile de karakterizedir. Göz içi basıncı artışı glokomatöz hasarın başlıca sebebidir. Ancak tek başına glokomatöz optik nöropatiyi açıklamaya yetmez. Optik disk hasarını açıklamaya çalışan çeşitli teoriler bulunmaktadır(37).

1. Mekanik Teori: Yüksek göz içi basıncı skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrosanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Lamina kribrosadaki delikler üst ve alt kutuplarda daha geniştir. Buradan geniş çaplı sinir lifleri geçer. Bu bölgede kollagen doku liflerinin az olması lamina kribrosanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına neden olur. Bu distorsiyon aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye yol açar(37).

2. İskemik Teori: Göz içi basıncının düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi göz içi basıncı yüksekliği dışında başka faktörlerin de optik nöropatiden sorumlu olabileceğini göstermektedir. Bu durumdan sorumlu başlıca faktörler; optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, anormal vasküler rezistans, sistemik hipotansiyondur(37).

Optik sinir başını besleyen damarlardaki perfüzyon basıncı düşüklüğü doku beslenmesini etkiler. Perfüzyon basıncı gözdeki arterler ve venler arasındaki basınç farkıdır. Oküler kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru vasküler rezistans ile ters orantılıdır. Sistemik hipotansiyon oküler kan akımını azaltan önemli bir faktördür. Glokomlu olgularda özellikle nokturnal diastolik kan basıncı önemli ölçüde düşmektedir. Bu da oküler kan akımını bozarak glokomatöz optik nöropatiye neden olmaktadır(37).

Klinik Belirti ve Bulgular

PAAG, sinsi ve yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Çoğu zaman asemptomatiktir. Duyarlı kişilerde baş ağrısı ile kendini gösterebilir. Hafif kornea ödemeine bağlı ışıktan rahatsız olma, ışık etrafında renkli halkaların görülmesi ve geçici bulanık görüğe neden olabilir. Bazı olgular da görme alanı kaybı ile başvururlar(38).

PAAG'da göz içi basıncı 21mmHg'nın üzerindedir. Bazı olgularda 40mmHg, hatta 60mmHg'nin seviyelerine kadar çıkabilir. Optik disk çukurluğunda artış hastalık için karakteristiktir. Çukur/disk 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 ve dirseklenmeleri, optik disk kenarında mum alevi tarzı kanamalar ve görme alanında glokomatöz defektler diğer bulgulardır(39).

Ayırıcı Tanı

Göz içi basıncı yüksekliği, optik diskte çukurlaşma ve atrofi ile görme alanı defektleri gibi bulguların hepsinin birlikte veya ayrı ayrı olduğu klinik durumlardan ayırt edilmesi gerekir(39). Ayırıcı tanıda önemli klinik tablolar:

- Normal Tansiyonlu Glokom
- Oküler Hipertansiyon
- Eksfoliyatif Glokom
- Pigmenter Glokom
- Açı Gerilemesi Glokomu
- Enflamatuvar Glokom
- Steroid Glokomu
- Anterior İskemik Optik Nöropati
- Optik Pit
- Optik Sinir Kolobomu

Primer Açık Açılı Glokomda Tedavi

Güncel glokom tedavisinin ana hedefi, en az yan etki ile görme işlevinin korunmasıdır(40). Yükselmiş göz içi basıncı glokomda hasar için en önemli risk faktörüdür(40). Bu nedenle her hastanın tedavi planında hedef göz içi basıncı belirlenmelidir. Hedef göz içi basıncı, uygulanan tedavi ile glokomun ilerlemesine engel olacak göz içi basıncı düzeyidir(41).

Primer açık açılı glokomda tedavi;

-Tıbbi Tedavi

-Cerrahi Tedavi

* Laser Trabeküloplasti

* İnsizyonel Cerrahi diye sınıflanabilir.

Tıbbi Tedavi

Genel anlamda PAAG'nin tedavisi tıbbidir. Tedavi amacı ile topikal ve sistemik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar tek başına, sabit veya sabit olmayan kombinasyonlar halinde kullanılabilir. Tedavinin başarısını hastanın tedaviye uyumu, ilaç etkileşimleri, yan etkiler ve birlikte olan sistemik hastalıklar belirler. Bunların içerisinde yetersiz tedavi uyumu glokomun cerrahi olmayan tedavisini sınırlayan en önemli etkendir(41)

Laser Trabeküloplasti

Argon laser trabeküloplasti ve selektif laser trabeküloplasti ilaçlarla tatmin edici göz içi basıncı düşüşünün sağlanamadığı ya da yaşlılarda olduğu gibi medikal tedaviye uyumun olmadığı hastalarda tercih edilebilir. Burada amaç hüme aközün trabeküler ağdan dışarı akımının artırılmasıdır. Selektif laser trabeküloplastide 532 nm Q-Switch YAG laser kullanılmaktadır. Selektif laser trabeküloplasti argon lasere göre trabeküler ağa daha az hasar verdiği ve tekrarlanabildiği için tercih edilmektedir(42).

İnsizyonel Cerrahi

PAAG'un cerrahi tedavisinde en sık yapılan ameliyat trabekülektomidir. Son yıllarda mitomisin-C ve 5-fluorourasil gibi antimetabolitlerin kullanıma girmesi ile yöntemin başarısı yükselmiştir(43).

Trabekülektominin postoperatif hipotoni, katarakt, bleb enfeksiyonu gibi komplikasyonlarından kaçınmak için derin sklerektomi ve viskokanalostomi gibi nonpenetran cerrahi teknikler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde hüner aközün gözü terk etmesi için klasik dışa akım yolları kullanılmaktadır. Ön kamaraya girilmemesi trabekülektomi sonucu oluşan komplikasyonları önlerken göz içi basıncı düşüşü trabekülektomi kadar sağlanamamaktadır(43).

Primer Açık Açılı Glokomun Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- Parasempatometikler
- Sempatometikler
- Beta Blokörler
- Karbonik Anhidraz İnhibitörleri
- Hiperomotik ajanlar
- Prostoglandin Analogları

Parasempatometik İlaçlar (Kolinergikler)

Glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Asetilkolin benzeri etki gösterirler. Silyer kastaki muskarinik reseptörleri uyararak miyosis yaparlar. Böylece iris gerilir ve iris dokusunun hacmi azalır. Bu da trabeküler ağın açılmasını sağlar. Göz içi basıncını dışa akımı arttırarak azaltırlar. Başlangıç değerine göre göz içi basıncını % 10-20 azaltırlar(44).

Parasempatometik ilaçları direkt ve indirekt etkili olarak ikiye ayırabiliriz(45).

A) Direkt Etkililer: Asetilkolin, asiklidin, pilokarpin, karbakol bu grupta yer alan ilaçlardır. Muskarinik reseptörleri direkt uyararak etki ederler.

Pilokarpin: En çok kullanılan direkt etkili parasempatometiktir. Aynı zamanda bir alkoloiddir. Göz damlası ve pomat formlarında % 2'den % 4'e kadar değişen konsantrasyonlarda bulunur. Göze geçişi oldukça hızlıdır. Uygulamadan 30 dakika sonra göz içi basıncı düşmeye başlar. Günde 4 kez kullanılmaktadır. Aköz dışa akımını arttırarak

etki eder. Göz ve alın ağrısı, konjonktival hiperemi, punktat stenoz, bulantı-kusma, diyare, öksürük, bronkospazm gibi yan etkileri bulunmaktadır(46).

Karbakol: Pilocarpine benzer etki gösterir ancak göz içi basıncını düşürmede daha etkindir. % 1.5-%3 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Yan etkileri pilokarpinden daha fazla olduğundan pek tercih edilmez(46).

B) İndirekt Etkililer: Sinir-kas kavşağında kolinesterazı inhibe ederek asetilkolini arttırmaları. Fizostigmin, ekotiyofat, demakaryum bu grupta yer alan ilaçlardır. Etki sürelerinin uzun olması ve yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle pek tercih edilmezler(46).

Sempatomimetik İlaçlar

Adrenerjik agonistler olarak ta isimlendirilen bu ilaçlar α ve β adrenerjik reseptörleri uyararak etki ederler. Alfa-2 reseptörlerinin uyarılması hümör aköz yapımını azaltır, beta reseptörlerin uyarılması ise hem hümör aköz yapımını azaltır hem de dışa atılımını arttırır(47).

Bu grupta epinefrin ve didivefrin gibi nonselektif ajanların yanında aproklonidin ve brimonidin gibi selektif alfa3 adrenerjik agonistler yer alır(47).

Epinefrin(Adrenalin): Nonselektif adrenerjik ajan olan epinefrin günde 2 kez kullanılır. % 0.25-%2 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Etki süresi 12-24 saattir. Midriasis oluşturmaktadır. Akut açı kapanma glokomu oluşturabileceğinden kullanımı açık açılı glokomlarla sınırlıdır. Lensi olmayan hastalarda maküla ödeme nedeniyle olabilir. Yanma, batma, punktal stenoz, fornikslerde adrenokrom birikimi, baş ağrısı, iridosiklit, taşikardi, hipertansiyon, ritm bozuklukları oluşturabilir(47).

Dipivefrin: Epinefrin analogudur. Epinefrinden daha az yan etkiye sahiptir. % 0.1 konsantrasyonda günde 2 kez kullanılır(47).

Aproklonidin: Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. % 0.5 konsantrasyonda günde 2 kez kullanılır. Ön segment laser girişimleri, ön ve arka segment cerrahilerinden önce profilaktik olarak kullanılmaktadır. Etkisi 12 saattir. Kronik kullanımda allerjik reaksiyonlara neden olabilir(47-48).

Brimonidin: Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Retina ganglion hücreleri ve iç retina tabakaları üzerinde nöron koruyucu etkinliği vardır.% 0.2 konsantrasyonda bulunur. Günde 2 kez kullanılır. Aproklonidine göre daha az oküler allerji yapar. Kan basıncında düşme, baş dönmesi ve kuru ağız gibi yan etkileri vardır(47-48).

Beta Blokörler

Beta blokörler korus siliyarede hümör aköz yapımını azaltarak göz içi basıncını düşürürler(49). Göz içi basıncını ortalama % 20 kadar azaltmaktadırlar(50).

Beta blokörler nonselektif ve selektif olarak iki gruba ayrılırlar(51).

A) Nonselektif Ajanlar: Beta-1 ve 2 reseptörlerini bloke ederler. Timolol, metipronolol, karteolol, propranolol, levabutanol, nadalol bu grupta yer alırlar.

B) Selektif Ajanlar: Sadece beta-1 reseptörlerini bloke ederler. Betaksolol, atenolol, proktolol bu grupta yer alır.

Timolol: Timolol glokom tedavisinde kullanıma giren ilk beta blokördür. Nonselektif beta-1 ve 2 antagonistidir. Hümör aköz yapımını azaltarak etki gösterir. Beta blokörler içerisinde göz içi basıncını düşürücü etkisi en yüksek olan ajandır. Günde iki kez kullanılır. % 0.25 ve % 0.50'lik konsantrasyonları mevcuttur. % 0.1'lik jel formu günde 1 kez kullanılır. Etkisi 2 saatte maksimuma ulaşır. Etki 12-24 saat sürer. Timolol tedavi başlangıcında hümör aköz yapımını % 40 kadar azaltır. Bu etki zamanla azalır. Nadiren oküler yanma ve hiperemi gibi oküler yan etkileri vardır. Asıl yan etkileri sistemiktir. KOAH, astım, sinüs bradikardisi, 2.-3. derece kalp bloğu ve kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır(52).

Betaksolol: Hümör aköz yapımını azaltarak etkili olan selektif beta-1 reseptör blokörüdür. Göz içi basıncı düşürücü etkisi timololden biraz daha azdır. Dışa akım direncini etkilemez. Bir miktar nöroprotektif etkisi vardır. Bu etkisi nedeni ile normal tansiyonlu glokom ve hafif artmış göz içi basıncı olan hastalarda tercih edilir. Selektif beta-1 reseptör blokörü olduğu için astım hastalarında tercih edilebilir. Nöroprotektif etkisi nedeni ile görme alanını timololden daha iyi korur. % 0.25-% 0.50 konsantrasyonlarda bulunur. Günde 2 kez kullanılmaktadır(53).

Levobunolol: Nonselektif beta blokördür. Uzun etkilidir ve kuru gözü olan hastalarda tercih edilebilir. % 0.5 konsantrasyonda bulunur ve günde 2 kez kullanılmaktadır(51).

Karteolol: İntrinsik sempatomimetik aktiviteye sahip bir beta blokör olduğu için sempatik sinir sistemini bloke etmez hatta bir miktar aktive eder. Bu etki sayesinde daha az kardiovasküler yan etki oluşturur. Kan-lipid seviyesi üzerine olumlu etkisi bulunduğu için hiperlipidemik hastalarda tercih edilebilir. Günde 2 kez kullanılır. % 1 ve % 2'lik konsantrasyonları mevcuttur(51).

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Karbonik anhidraz, hidrojen ve bikarbonat denklığı ile su ve karbondioksit reaksiyonunu katalizleyen enzimdir. Bu enzim pigmente ve non pigmente silyer epitel hücre membranında lokalizedir(54).

Aköz yapımında enzimin net etkisi, silyer epitel membranını aktif olarak geçip arka kamarada ozmotik gradiyent oluşturan bikarbonat iyonlarını meydana getirmektir. Gradyent farkından dolayı, su pasif olarak akar ve aköz yapımıyla sonuçlanır. Bu enzimin inhibisyonu ile aköz yapımı % 50 kadar azalır ve dolayısıyla göz içi basıncı düşer. Aköz dışa akımı ve episkleral venöz basınç üzerine etkisi yoktur(55).

Sistemik Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: Asetozolamid, metazolamid ve diklorfenamiddir.

Topikal Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: Dorzolamid ve Brinzolamiddir.

Asetozolamid: Antihipertansif tedavide oral diüretik olarak kullanılmaya başlandıktan sonra göz içi basıncını düşürücü etkisi anlaşılmıştır. Genellikle günde 4 kez 250 mgr tablet şeklinde oral olarak kullanılır. Göz içi basıncını düşürücü etkisi diüretik etkisiyle ilgili değildir. Hümör aköz yapımını azaltır. Metabolik asidoz yapar. Metabolik asidoz optik sinir kan akımını arttırarak glokomlu hastalarda görme fonksiyonunu korur. Akut göz içi basınç yüksekliklerinde etkili bir ilaçtır. Baş ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma, tinnitus, işitme azalması, ağızda acı tat, depresyon, hipopotasemi, ürolithiasis, bulantı, libido kaybı, kan diskrazisi gibi yan etkileri vardır(56).

Dorzolamid: Hümör aköz yapımını azaltarak etki eden topikal bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Korneal penetrasyonu yüksektir. % 2'lik dorzolamid günde 3 kez topikal olarak kullanılır. Göz içi basıncını yaklaşık % 18 azaltmaktadır(57). İrritasyon, yanma ve ağızda acı tat hissi gibi yan etkileri vardır. Steril müköpürülan konjonktivit yapabilir.(58).

Brinzolamid: Potent ve seçici bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. % 1'lik konsantrasyonu günde 2 kez kullanılmaktadır. Ağızda acı tat ve oküler irritasyon gibi yan etkileri vardır(59).

Hiperozmotik Ajanlar

Kan ve vitreus arasında bir ozmotik gradiyent yaratıp vitreustan sıvı çekerek göz içi basıncını düşürürler. Özellikle göz içi basıncının kısa sürede düşürülmesi gereken akut açı kapanması glokomu gibi durumlarda tercih edilirler. Vitreus dehidratasyonu iris-lens diyaframını geriye doğru çekerek ön kamarayı derinleştirir ve açığı açar(60).

Gliserol: Günde 1-1.5g/kg şeklinde oral yoldan uygulanır.30dakika içerisinde etkisi başlar ve 2-3 saat sürer. % 50'lik solüsyonlar şeklindedir. Daha az diürez yapar. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve vertigo yapar. Diabetik hastalarda kullanımı sakıncalıdır(60).

İsosorbide: Günde 1-1.5g/kg şeklinde oral yoldan kullanılır. % 45'lik solüsyonları vardır. Kalori değeri olmadığı için diabetiklerde kullanılabilir. Daha yavaş göz içi basıncı düşüşü sağlar. Kalp yetmezliği yapabilir(60).

Mannitol: % 20'lik konsantrasyonları 2-5mg/kg dozunda intravenöz olarak kullanılır.Etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar ve 6 saat kadar sürer. Hızlı etkilidir. En çok tercih edilen hiperozmolar ajandır. Dehidratasyon en önemli yan etkisidir(60).

Üre: Günde 0.5-2g/kg olarak intravenöz uygulanır. Hızlı etkilidir ve kalori değeri yoktur. Metabolize olmadan atılır. Tromboflebit yapabilir(60).

Prostoglandin Analogları

Biyolojik olarak aktif maddeler olan prostoglandinler eikozonoid hormonlardandır. Araşidonik asitten köken alırlar ve hücre membranındaki fosfolipidlerden salıverilirler. Gözde konjonktiva, silyer cisim, iris ve trabeküler dokuda üretilirler(61).

Prostoglandinler düşük konsantrasyonlarda hümör aközün uveaskleral dışa akımını arttırarak göz içi basıncını düşürürler. Ancak yüksek konsantrasyonlarda gözde enflamasyona neden oldukları için göz içi basıncını yükseltebilirler(61).

Uveoskleral dışa akımı, korus siliyare kaslarında gevşeme ve silyer kas demetleri arasındaki genişleme ve ilaveten silyer kas hücrelerini çevreleyen ekstrasellüler matriks metabolizmasındaki değişikliklerle arttırmaktadırlar(62).

Prostoglandinlerin en sık görülen yan etkisi konjonktival hiperemidir. En önemli yan etki iris pigmentasyonundaki artıştır. Bu % 10-20 hastada görülür. Pigmentasyon artışı ilacı kesmekle ilerlemez ve geri dönmez. İris pigmentasyon artışı iristeki melanositlerde melanin sentezinin artması ile ilişkilidir. Bunların yanı sıra yanma, batma, kaşıntı, bulanık görme, göz kapaklarında pigmentasyon artışı, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, herpetik keratit nüksü gibi yan etkiler de görülebilir(63).

Uzun süre topikal prostoglandin kullanımına bağlı kirpiklerde uzama oluşabilir. Afakik ve arka kapsülü yırtılmış psö dofakik hastalarda kistoid maküla ödemi görülebilir(64).

Latanoprost: ProstoglandinF2 α analogudur. FP reseptörleri aracılığı ile etki gösterir. Bir ön ilaçtır. Korneadan penetre olurken hidrolize olur ve biyolojik olarak aktivite kazanır. Silyer kastaki reseptörlere bağlanarak uveoskleral dışa akımı arttıırırlar. Genel olarak göz içi basıncını 6-9 mmHg kadar düşürürler. Önemli avantajları % 0.005'lik solüsyonun günde tek doz uygulanması, düşük kardiopulmoner etki ve yüksek konsantrasyonun miotik ajanlar hariç, diğer ilaçlarla kombinasyon yapılabilmesidir. Etkisini 1 saatte gösterir ve bu etki 24 saat devam eder. PAAG 'lu olguların % 44'de ilk göz içi basıncını % 30 veya daha fazla azalttığı bildirilmiştir(61-64).

Latanoprost damlatıldıktan yaklaşık 12 saat sonra en yüksek etki meydana gelir ve akşam kullanımını sabah kullanımına göre daha etkilidir(65).

Latanoprostun bir avantajı da noktürnal hipertansiyonu önlemesidir. Uyku sırasında oküler perfüzyonun düşmesine bağlı glokomatöz hasar meydana gelir. Latanoprost normal tansiyonlu glokomda gece ilerleyen optik disk hasarını önleyebilir(66).

Latanoprostun PAAG'da timolol ile sabit veya sabit olmayan kombinasyon şeklinde kullanımı belirgin göz içi basıncı düşüşü sağlar(67).

Travoprost: ProstoglandinF2 α analogudur. Kimyasal yapı olarak latanoprostta benzer. Selektif FP reseptör agonistidir. Latanoprostta göre bu reseptörlere daha fazla afinite gösterir. Uveoskleral dışa akımı arttırarak göz içi basıncını azaltır. Günde tek doz % 0.004 konsantrasyonda kullanılır. Göz içi basıncında 7-8mmHg düşüş sağlar. Latanoprostta göre konjonktiva hiperemisine daha çok neden olur. Soğuk zincire gerek duyulmaması ise latanoprostta üstünlüğüdür(61-67).

İsopropil Unoproston: Prostaglandin metabolit analogu olan bir dokosanoiddir. Prostaglandinlerden yapısal olarak farklıdır. Prostaglandinler gibi FP ve EP reseptörlerine etki etmediği için daha az yan etki oluşturur. Uveoskleral ve trabeküler dışa akımı arttırarak göz içi basıncını düşürür. Günde 2 kez % 0.15 konsantrasyonda kullanılır. Göz içi basıncında ortalama 3.3mmHg kadar azalma sağlar. Nöron koruyucu ve vazodilatatör etkinliği vardır. Göz içi basıncını % 11-23 kadar düşürür. Göz içi basıncını düşürmede timolol kadar etkindir, diğer prostoglandin analoglarından daha az etkindir(67).

Bimatoprost: Bir prostamiddir. Prostamidler de membran lipidlerinden köken alır, ancak biyosentetik öncüsü araşidonikasit değil anadamiddir. Prostamidler, FP reseptörlerine bağlanmazlar, serbest olarak bulunurlar. % 0.3 konsantrasyonda günde 1 kez kullanılırlar. Soğuk zincire ihtiyaç duymazlar. Latanoprosttan daha fazla hiperemi yaparlar(68).

Korneal enzimler tarafından aktivasyon gerektirmeyen aktif bir ilaçtır. Dışa akımı arttırarak etki ederler. Trabeküler dışa akımda % 35, uveoskleral dışa akımda % 50 artış sağlarlar(69).

Glokomda Kullanılan Sabit Kombine İlaçlar

Günümüzde glokom tedavisinde monoterapilerle hedef basınç değerlerine ulaşılmadığında sabit veya sabit olmayan kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır. Sabit kombinasyonların sabit olmayan kombinasyonlara bazı üstünlükleri bulunmaktadır(70-71):

- 1) Kullanılan damla sayısı ve dozajı azalmaktadır.
 - 2) İkinci damlanın damlatılması ile oluşan birinci damlanın gözden yıkanması ve dolayısıyla etkisinin azalması ortadan kalkmaktadır.
 - 3) Tedavideki prezervan madde sayısı azaldığı için oküler yüzeye ait yan etkiler azalmaktadır.
 - 4) Damla sayısı azaldığı için hasta uyumu artmaktadır.
 - 5) Maliyet azalmaktadır.
- Halen kullanımda ve gelecekte kullanıma girecek sabit kombine ilaçlar:

Dorzolamid-Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu(Cosopt): Topikal karbonik anhidraz inhibitörü olan % 2'lik dorzolamid ile beta blokör % 0.5'lik timolol maleatın sabit kombinasyonudur. İlk sabit kombine ilaçtır ve 1998'de kullanıma girmiştir. Günde 2 kez kullanılır. Dorzolamid-timolol maleat kombinasyonu sabit olmayan kombinasyonuna göre göz içi basıncını biraz daha fazla düşürmektedir(72-73).

24 saatlik diüurnal 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(74).

Bir başka çalışmada da latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu ile karşılaştırılmışve günde 3 ölçüm yapılan diüurnal varyasyona göre latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu, dorzolamid-timololmaleat sabit kombinasyonundan 1mmHg daha fazla göz içi basıncı düşüşü sağlamıştır(75).

Diğer bir çalışmada her iki saatte bir göz içi basıncı 12 saat boyunca ölçülmüş ve latanoprost-timolol maleat kullanımı ile dorzolamid-timolol maleat kullanımı arasında göz içi basıncı düşüşü açısından fark bulunmamıştır(76).

Latanoprost-Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu(Xalacom): Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu 2001 yılında kullanıma girmiştir. Günde tek doz olarak kullanılmaktadır. Latanoprost FP reseptör agonistidir ve hümör aközün dışı akımını arttırarak etki gösterir. Timolol maleat ise non-selektif beta blokördür ve hümör aköz yapımını azaltarak etki gösterir. Bu iki madde additif etkileşim içindedir. En sık görülen yan etki gözde irritasyondur. Bunun yanı sıra gözde kızarıklık, ağrı, fotofobi, konjonktivit, iriste renk değişikliği, kirpiklerde uzama gibi yan etkiler de görülmektedir. KOAH, astım, 2.-3. derece AV-blok, kalp yetmezliği, kardiojenik şok ve içerdiği maddelere alerjisi olanlar tarafından kullanılmamalıdır(77).

Günde 2 kez verilen timolol maleata göre göz içi basıncını 1.9mmHg daha fazla düşürdüğü görülmüştür. Sabah verilen latanoprost ile karşılaştırılmış ve sabit kombinasyon göz içi basıncında ortalama 1.2mmHg daha fazla düşüş sağlamıştır(77).

Bir başka çalışmada akşam verilen latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu gündüz verilene göre 1-2mmHg daha fazla göz içi basıncı düşüşü sağlamıştır(77).

Kullanımdaki bu iki ilacın yanı sıra henüz kullanıma girmemiş sabit kombine ilaçlar da bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi brimonidin-timolol maleat sabit kombinasyonudur (Combigan). Nichols ve arkadaşlarının(78) yapmış olduğu bir çalışmada brimonidin-timolol maleat sabit kombinasyonu kendi bileşenleri ile karşılaştırılmış ve sabit kombinasyonun göz içi basıncını 4.4-7.6mmHg arasında düşürürken; brimonidin tek başına 2.7-5.5mmHg, timolol maleat ise 3.9-6.2mmHg azaltmıştır.

Henüz kullanıma girmemiş bir diğer ilaç travoprost-timolol maleat sabit kombinasyonudur (Extravan). Bir çalışmada sabit kombinasyon ayrı ayrı kendi bileşenleri ile karşılaştırılmış ve sabit kombinasyon timolola göre 1.9-3.3mmHg; travatana göre 2.0-2.4mmHg daha fazla göz içi basıncı düşüşü sağlamıştır(79).

Kullanıma girecek bir diğer ilaç ta Bimatoprost-timolol maleat sabit kombinasyonudur (Ganfort).

GEREÇ VE YÖNTEM

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği Glokom Biriminde PAAG tanısı ile takip edilen 56 hastanın 112 gözüne latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu başlandı.

Aşağıdaki ölçütlere uyan hastalar çalışmaya alındı:

- 1) PAAG'ü olan 20 yaş ve üzeri kadın ve erkekler
- 2) Göz içi basınçları 34mmHg ve altında olması
- 3) Görme alanında ilerleyici glokomatöz kayıpların olması ve göz gibi muayenesinde optik sinir başı hasarı bulunması
- 4) Gonyoskopik muayenede tüm kadranslarda açının açık olması
- 5) Görme keskinliğinin 0.5 veya daha iyi olması
- 6) Kornea opasitesi, katarakt, vitreus opasitesi gibi optik ortam kesifliği ve retina patolojisinin olmaması
- 7) Daha önce göz travması veya göziçi cerrahi geçirilmemiş olması
- 8) Diabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, obstrüktif akciğer hastalığı, kalp bloğu, psikoz gibi herhangi bir sistemik hastalığın olmaması

Hastaların ilk muayenesinde ayrıntılı bir öykü alındıktan sonra uzak ve yakın tashihli görme keskinliği, ön segment ve fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile açı muayenesi, ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı, Humphrey otomatik perimetresi ile görme alanı ölçümü yapıldı.

Hastaların her kontrollerinde görme keskinlikleri ölçülerek kaydedildi. Göz içi basınçları aynı aplanasyon tonometresi ve aynı hekim tarafından ölçüldü.

Hastaların 1.hafta,1.ay, 3.ay ve 6. aylarda göz içi basınç ölçümleri, rutin oftalmolojik muayeneleri ve 6. ayda görme alanı ile santral kornea kalınlığı ölçümleri tekrarlandı. Yan etkiler her kontrolde kaydedildi.

Ortalama 3. aydaki kontrollerinde saat 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20'de göz içi basınçları ölçülerek gün içi basınç dalgalanmalarına bakıldı.

Santral kornea kalınlığı ultrasonik pakimetre ile, görme alanı ise Humphrey otomatik perimetresi ile değerlendirildi. Görme alanı değerlendirilmesinde standart eşik testi olan santral 30-2 programı seçildi. Değerlendirmede MD(mean deviasyon) ve PSD (patern standart deviasyon) kullanıldı.

Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu kullanan hastaların 6 aylık takibi süresince göz içi basınçları, göz içi basıncının gün içi dalgalanması, görme alanı ve santral kornea kalınlığındaki değişimleri ve ilacın yan etkileri değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Haziran 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği Glokom Biriminde PAAG tanısı ile izlenen, latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile tedavi edilen ve çalışma kriterlerine uyan toplam 56 olgunun 112 gözü üzerinde yapılmıştır.

Tablo 1: Latanoprost/Timolol Maleat Sabit Kombinasyonunu Kullanan Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

		Min-Max	Ort±SD
Yaş		20-76	52,27±10,86
Başlangıç GİB		11-34	17,04±3,45
Başlangıç Santral Korneal Kalınlık		481-663	572,00±35,31
		n	%
Cinsiyet	Kadın	42	75,0
	Erkek	14	25,0

Hastaların yaş ortalaması 52.27±10.86 idi ve yaşları 20 ile 76 arasında değişiyordu. Hastaların 42'si kadın (% 75), 14'ü erkekti (%25).

Olguların başlangıç göz içi basıncı düzeyleri 11 ile 34mmHg arasında değişmekte olup; ortalama düzey 17.04±3.45mmHg idi.

Başlangıç santral kornea kalınlıkları ortalama 572.00±35.31µm olup; 481-663µm arasında değişmekteydi.

Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu akşam günde 1 defa uygulanan hastaların 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.aydaki kontrollerinde göz içi basınçları sabah saat 08:00 da ölçüldü.Hastaların ilaçsız göz içi basıncı ortalamaları ile diğer kontrollerdeki göz içi basıncı ortalamaları saptanarak birbirleriyle karşılaştırıldı(tablo2)

Tablo 2: Göz İçi Basıncı (GİB) Dağılımı

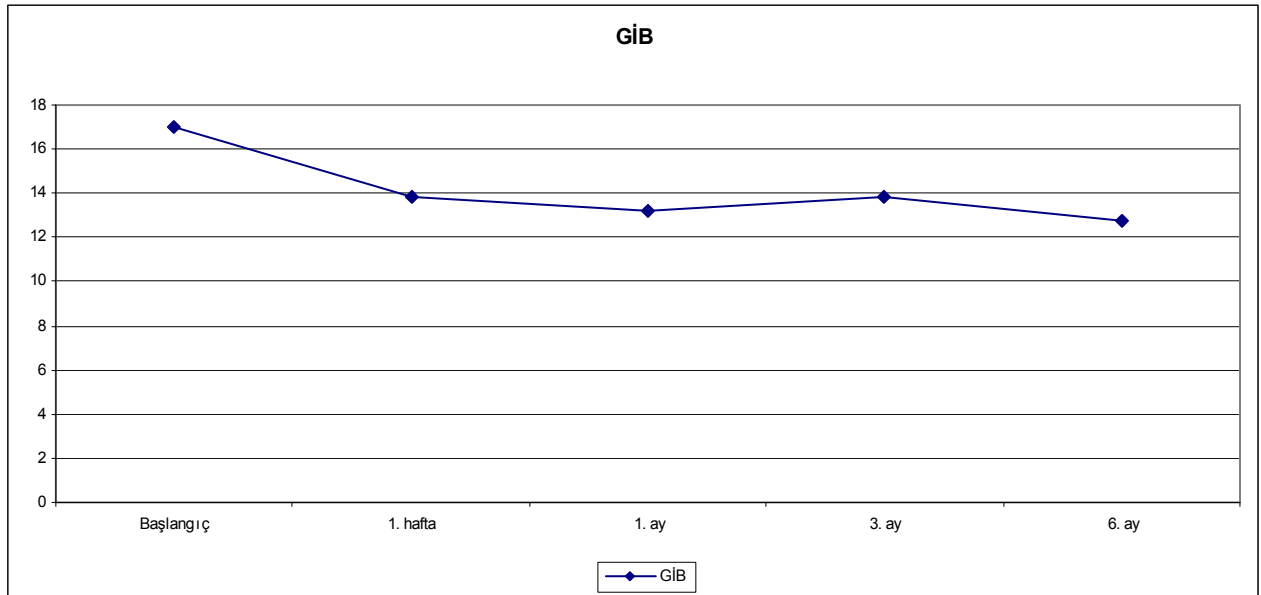
GİB	Ort±SD
Başlangıç	17,04±3,45
1. hafta	13,85±2,47
1. ay	13,21±2,26
3. ay	13,86±2,68
6. ay	12,76±2,17
Başlangıç-1. hafta p	0,001**
Başlangıç-1. ay p	0,001**
Başlangıç-3. ay p	0,001**
Başlangıç-6. ay p	0,001**

Paired sample t test

**** p<.0.01**

Göz içi basıncı ortalamaları 1.haftada 13.85±2.47mmHg, 1.ayda 13.21±2.26mmHg, 3.ayda 13.86±2.68mmHg, 6.ayda 12.76±2.17mmHg olarak bulundu.

Başlangıç göz içi basıncı düzeyine göre, 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay göz içi basıncı düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p<0.01).

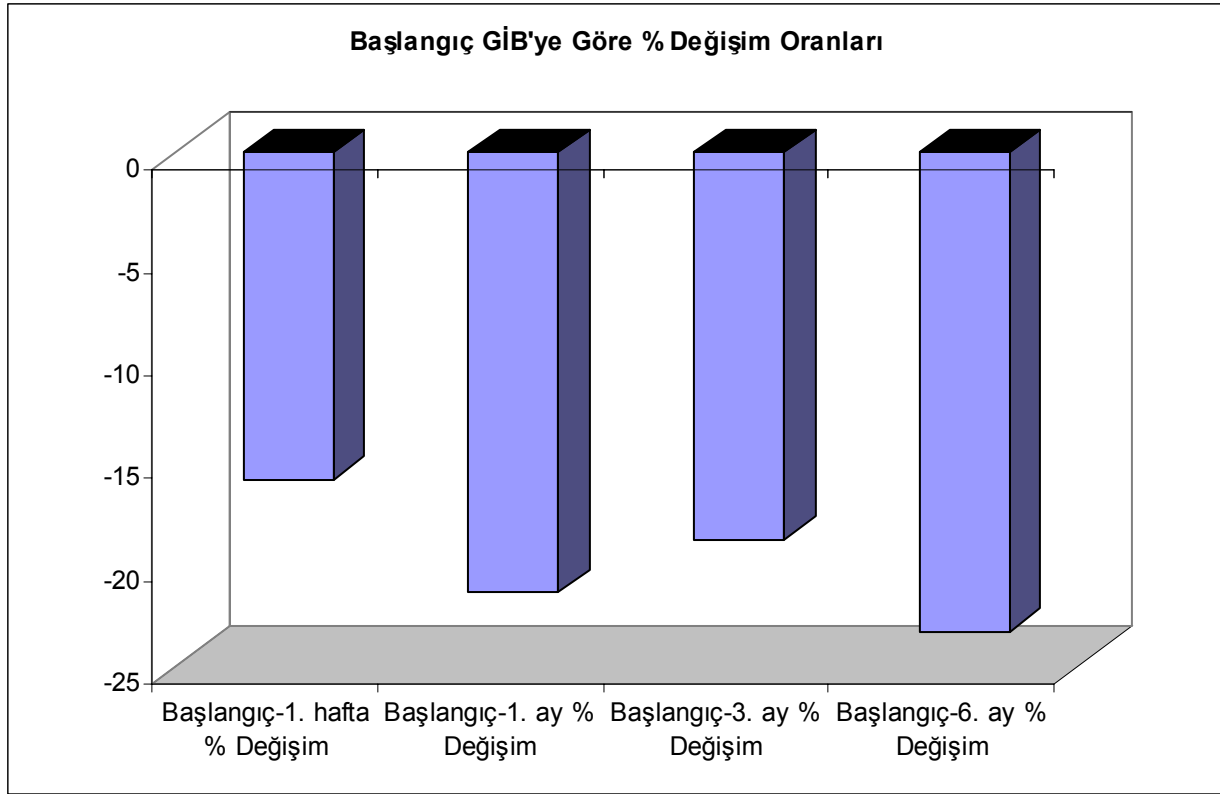


Şekil1: Göz İçi Basıncı Grafiği

Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların başlangıç göz içi basıncı değerlerine göre kontrollerdeki göz içi basınçlarının düşüş yüzdeleri tablo3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Başlangıç GİB'ye Göre 1. Hafta, 1. Ay, 3. Ay ve 6. Ay GİB'deki Yüzde Düşüş Ortalamaları

GİB	Ort±SD	Medyan
Başlangıç-1. hafta % Değişim	-17,58±12,60	-15,9
Başlangıç-1. ay % Değişim	-20,78±15,11	-21,4
Başlangıç-3. ay % Değişim	-16,65±18,50	-18,8
Başlangıç-6. ay % Değişim	-23,43±14,87	-23,3



Şekil 2: Başlangıç GİB'ye Göre 1. Hafta, 1. Ay, 3. Ay ve 6. Ay GİB'deki Yüzde Düşüş Oranları

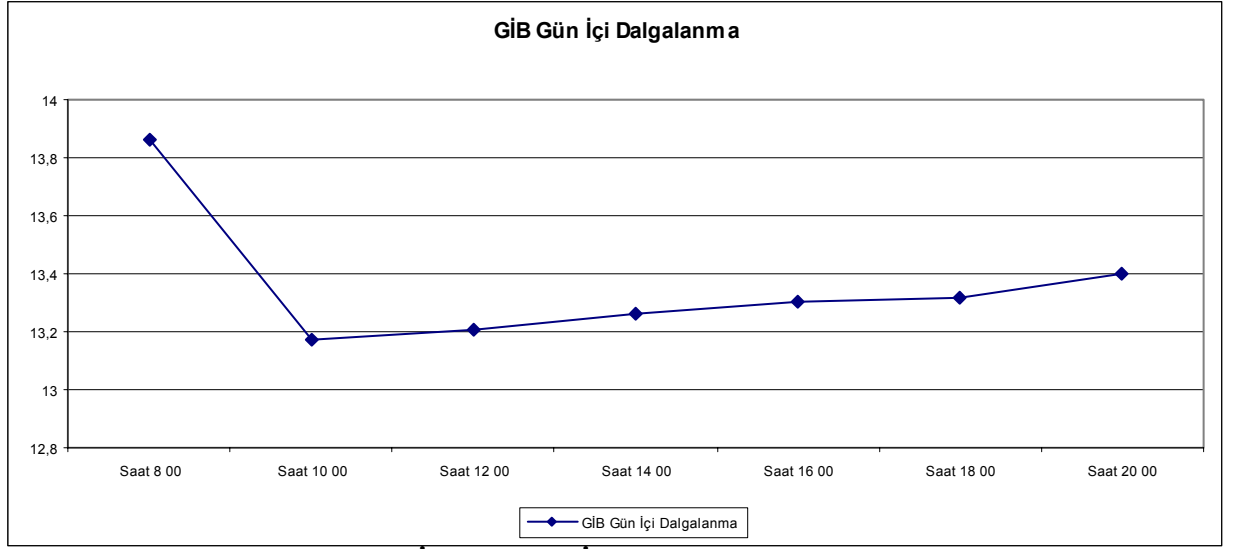
Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların 3. aydaki kontrollerinde göz içi basıncının ortalama gün içi dalgalanma düzeyleri tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: GİB'nin Gün İçi Dalgalanma Dağılımı

	Gün İçi Saatlere Göre GİB Dalgalanmaları
	Ort±SD
Saat 8 ⁰⁰	13,86±2,68
Saat 10 ⁰⁰	13,17±2,58
Saat 12 ⁰⁰	13,21±2,72
Saat 14 ⁰⁰	13,26±2,33
Saat 16 ⁰⁰	13,30±2,49
Saat 18 ⁰⁰	13,32±2,23
Saat 20 ⁰⁰	13,40±2,07
Saat 8 ⁰⁰ - Saat 10 ⁰⁰ <i>p</i>	0,061
Saat 8 ⁰⁰ - Saat 12 ⁰⁰ <i>p</i>	0,063
Saat 8 ⁰⁰ - Saat 14 ⁰⁰ <i>p</i>	0,065
Saat 8 ⁰⁰ - Saat 16 ⁰⁰ <i>p</i>	0,075
Saat 8 ⁰⁰ - Saat 18 ⁰⁰ <i>p</i>	0,074
Saat 8 ⁰⁰ - Saat 20 ⁰⁰ <i>p</i>	0,072

Paired sample t test

Sabit kombinasyon ile tedavinin 3. ayında hastaların göz içi basınçları sabah 08:00-akşam 20:00 saatleri arasında 2 saatte bir ölçüldü. Sabah saat 08:00'deki göz içi basıncına göre gün içinde ölçülen diğer göz içi basınçlarında azalma tespit edildi. Göz içi basıncının gün içerisindeki dalgalanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$).



Şekil 3: GİB'nin Gün İçi Dalgalanma Grafiği

Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların 3. ayda ortalama diüurnal göz içi basıncarı tablo5'de gösterilmiştir.

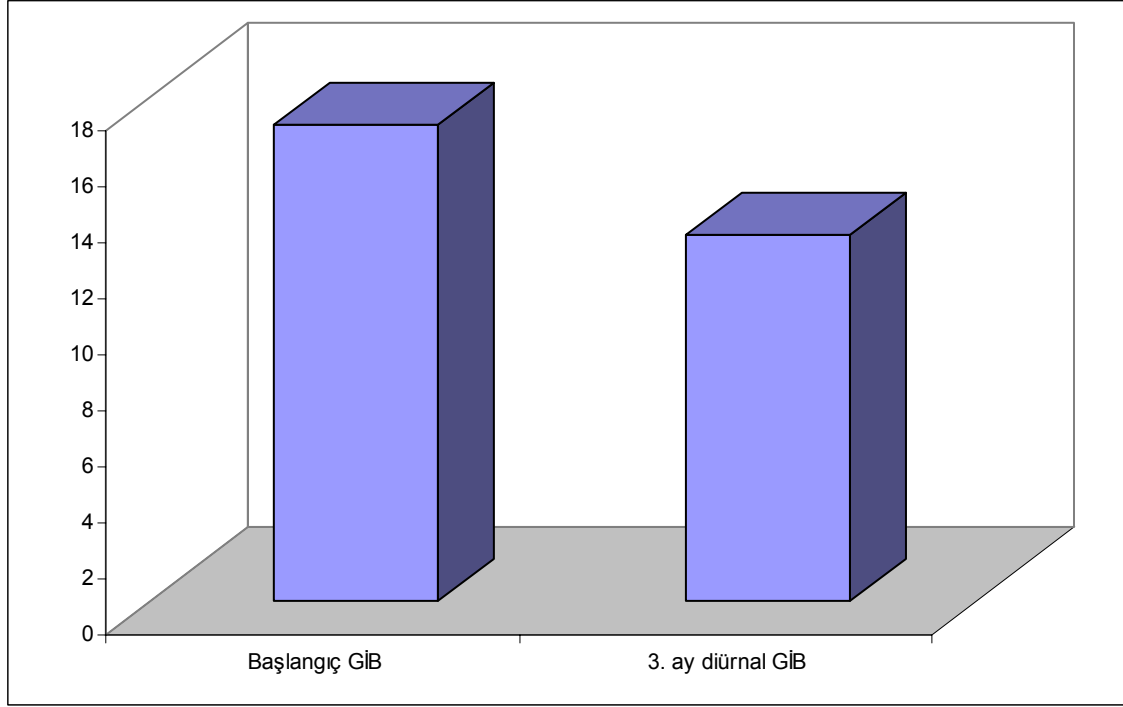
Tablo 5: 3. Ayda Ortalama Diüurnal Basınc Değişimi

	GİB
	Ort±SD
Başlangıç GİB	17,04±3,45
3. ay Ortalama Diüurnal GİB	13,13±1,99
Başlangıç- 6. ay p	0,001**

Paired sample t test

**** p<.0.01**

Başlangıç göz içi basıncı düzeyine göre 3. ayda diüurnal göz içi basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş elde edilmiştir(p<0.01).



Şekil 4: Başlangıca Göre 3.Ay Diüurnal GİB Değişimi

Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile takip edilen olguların tedavi öncesi ve 6. aydaki kontrollerinde Humphrey otomatik perimetresi ile görme alanı ölçümleri tam eşik olarak değerlendirildi. İncelemede MD (mean deviasyon) ve PSD (patern standart deviasyon) değerleri kullanıldı. MD medyan değeri başlangıçta -2.88dB, 6.ayda -1.49dB olarak bulundu. PSD medyan değeri ise başlangıçta 2.89dB, 6.ayda 2.67dB olarak tespit edildi (tablo6-7).

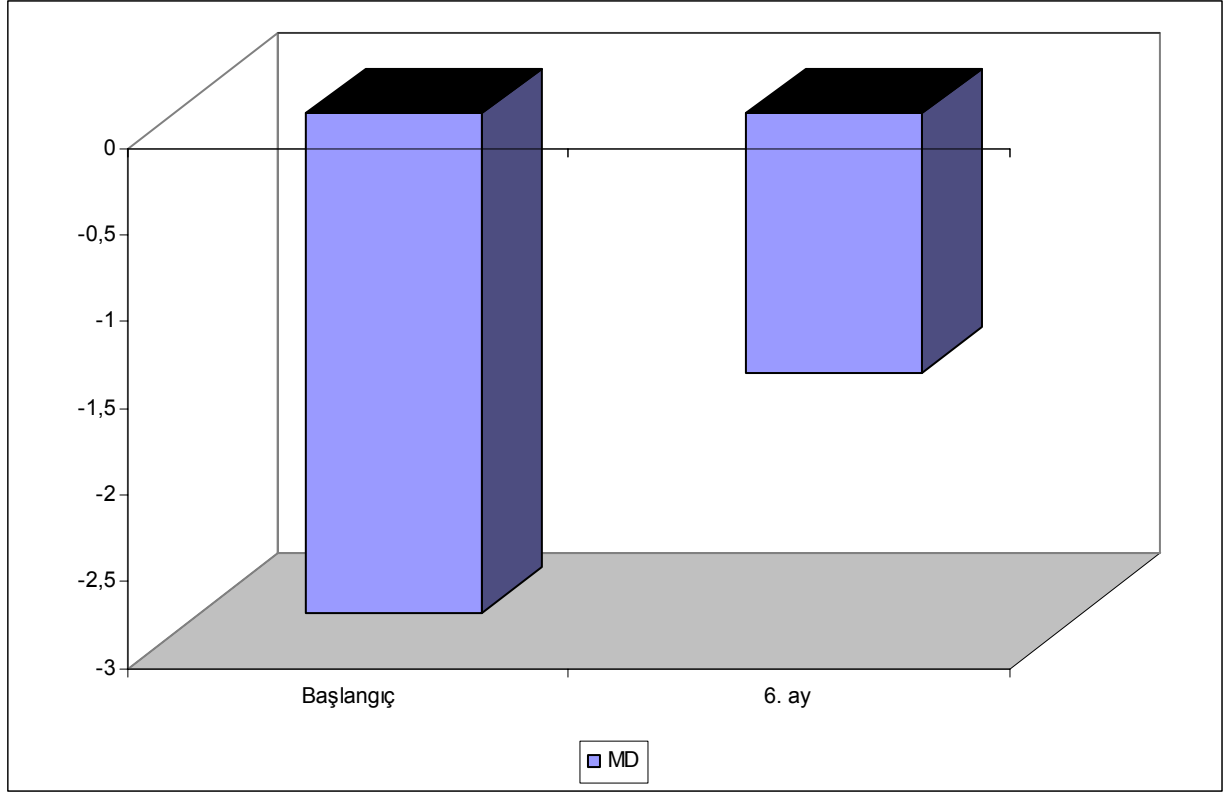
Tablo 6: Mean Deviasyon (MD) Dağılımı

	Mean Deviasyon	
	Medyan	Perc (%25-%75)
Başlangıç	-2,88	-5,45/-1,16
6. ay	-1,49	-3,45/0,13
Başlangıç- 6. ay p	0,001**	

Wilcoxon işaret testi

**** p<.0.01**

Başlangıç mean deviasyon düzeyine göre 6. ay mean deviasyon düzeyi istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0.01).



Şekil 5: Mean Deviasyon (MD) Grafiği

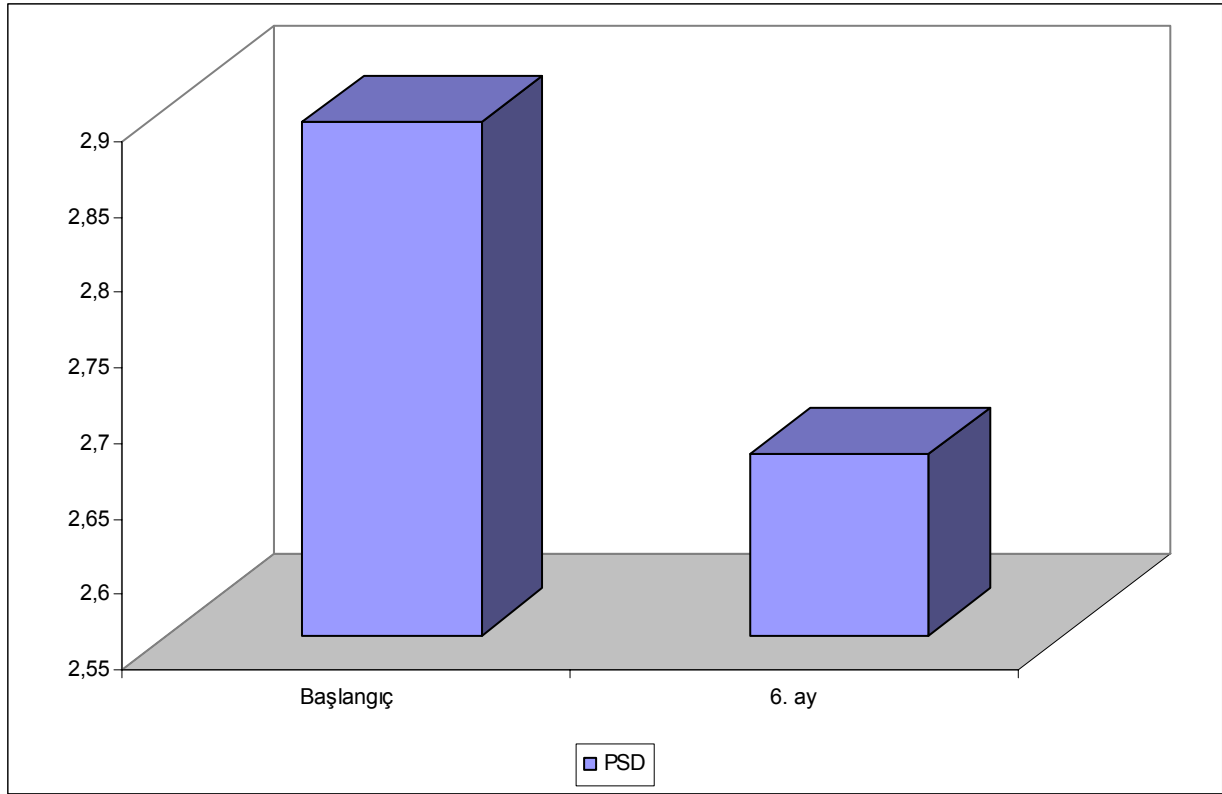
Tablo 7: Patern Standart Deviasyon (PSD) Dağılımı

	Patern Standart Deviasyon	
	Medyan	Perc (%25-%75)
Başlangıç	2,89	1,91/5,24
6. ay	2,67	1,92/4,32
Başlangıç- 6. ay p	0,017*	

Wilcoxon işaret testi

** p<.0.05*

Başlangıç patern standart deviasyon düzeyine göre 6.ay patern standart deviasyon düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır(p<0.05).



Şekil 6: Patern Standart Deviasyon (PSD) Grafiği

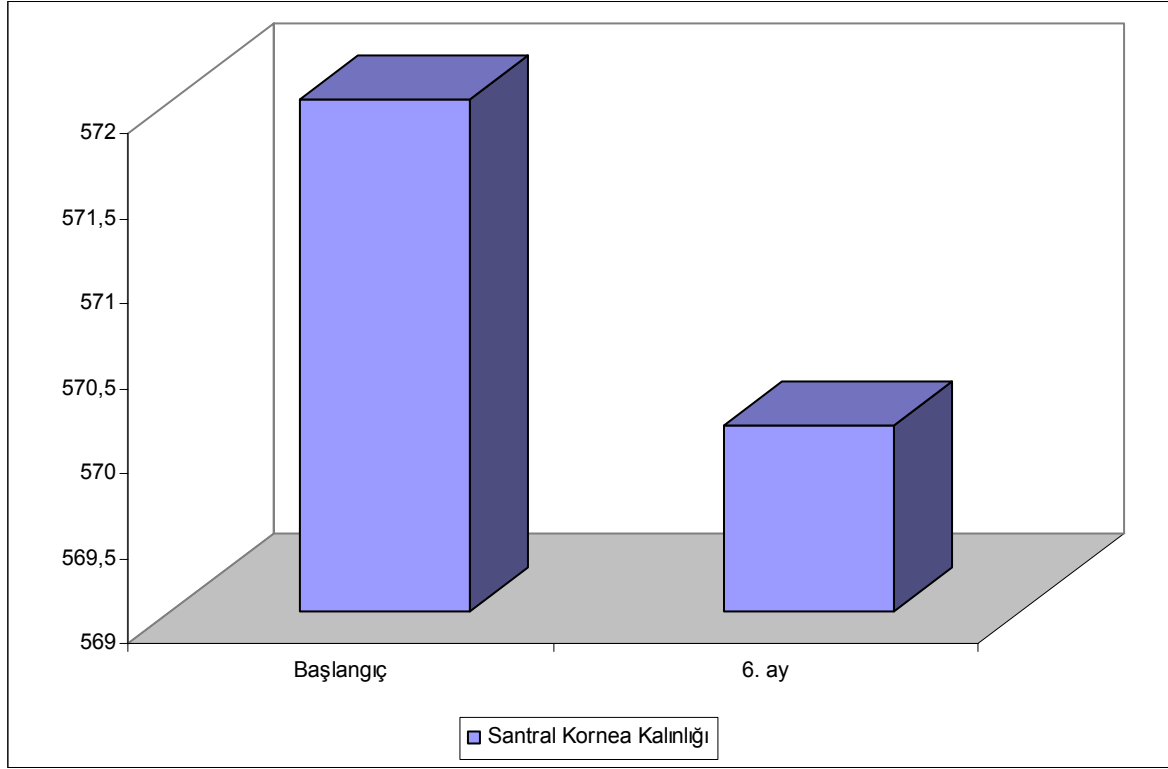
Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile takip edilen olguların tedavi öncesi ve 6.aydaki kontrollerinde ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlıkları ölçüldü. Başlangıçta $572.00 \pm 35.31 \mu\text{m}$ olan santral kornea kalınlıkları 6. ayda $570.09 \pm 35.69 \mu\text{m}$ olarak ölçüldü (tablo 8).

Tablo 8: Santral Kornea Kalınlığı (SKK) Dağılımı

	Santral Kornea Kalınlığı
	Ort±SD
Başlangıç	572,00±35,31
6. ay	570,09±35,69
Başlangıç- 6. ay p	0,066

Paired Sample t test

Başlangıç santral kornea kalınlığına göre 6. ay santral kornea kalınlığında incelmeye görülmekle birlikte bu incelmeye istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).



Şekil 7: Santral Kornea Kalınlığı

Tedavi sırasında 22 olguda hiçbir yan etki görülmezken, 17 olguda hafif ve orta şiddette değişen konjonktival hiperemi, 20 olguda yanma, batma gibi oküler irritasyon, 2 olguda oküler ağrı, 8 olguda kirpiklerde uzama saptandı. Olguların hiçbirinde görme kaybı, kapaklarda hiperemi ve sistemik yan etkiye rastlanmadı (tablo 9).

Tablo 9: Latanoprost/Timolol Maleat Sabit Kombinasyonu Yan Etki Dağılımı

	n	%
Yan etki yok	22	39,3
Hafif Konjonktival Hiperemi	14	25,0
Orta Konjonktival Hiperemi	3	5,4
Ağır Konjonktival Hiperemi	0	0
Kapakta Hiperemi	0	0
Okuler İrritasyon (Yanma/Batma)	20	35,7
Okuler Ağrı	2	3,6
Kirpiklerde Uzama	8	14,3
Görme Kaybı	0	0
Sistemik Yan Etki	0	0

TARTIŞMA

PAAG, erişkin yaşta başlayan kronik, ilerleyici, sinsi seyirli anterior optik nöropati olup; 21mmHg üzerinde göz içi basıncı, glokoma has optik disk ve görme alanı bulguları ve geniş ön kamara açısı ile karakterize olan, en sık görülen glokom türüdür(80).

Glokomun optik siniri etkileme mekanizmasında birden çok faktörün rolü olabilir; ancak ilerleyici hasarda başlıca risk faktörü, göz içi basıncındaki artıştır. Günümüzde glokom tedavisi esas olarak göz içi basıncını düşürmeye dayanmaktadır(53-81).

PAAG'da göz içi basıncının tek bir ilaçla yeterince düşürülememesi durumunda, tedavi rejimine göz içi basıncını düşürücü başka ilaçlar eklenmektedir(82). Birden çok ilacın tedavide kullanılması çoğu zaman hastanın tedaviye uyuncunu güçleştirmektedir. İki ilacın tek bir şişede birleştirilmesi, damla uygulama süresi ve sayısını azaltacağından, hastaların tedaviye uyumunu arttırabilir. Ayrıca ikinci damlanın damlatılması ile damlanın alt forniksten uzaklaştırılması da engellenmektedir(83-84).

İki ilacın tek bir şişede birleştirilmesiyle elde edilen sabit karışım ilaçların glokom tedavisinde kullanılması aynı zamanda güvenilirlikte artış ta sağlayabilir. Damla sayısının azaltılması ile damlalarda koruyucu olarak bulunan benzalkonium klorid ile karşılaşma sınırlandırılmaktadır. İnvitro çalışmalarda bu bileşiğin kornea epiteline zararlı olduğu gösterilmiştir(85).

PAAG tedavisinde göz içi basıncını düşürmek amacı ile sabit karışım ilaçlardan da faydalanılmaktadır. Bu amaçla latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu 2001 yılında kullanıma girmiştir. İçeriğinde yer alan timolol maleat hümör aközün yapımını azaltarak, latanoprost ise uveoskleral dışa akımı arttırarak göz içi basıncını azaltır. Günde 1 kez uygulanmaktadır. Sistemik ve oküler yan etkileri tolere edilebilir düzeydedir. Diürnal göz içi basıncını etkin bir şekilde kontrol altında tutar(86).

PAAG olan 56 hastanın 112 gözüne akşam günde tek doz latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu uyguladığımız çalışmamızda; sabit karışımın göz içi basıncını etkili bir şekilde düşürdüğünü gördük. Başlangıçta ortalama 17.04 ± 3.45 mmHg olan göz içi basıncı 6. ay sonunda ortalama 12.76 ± 2.17 mmHg'a düştü.

Benzer şekilde Hamacher ve ark. yaptığı çalışmada PAAG ve oküler hipertansiyonu olup; daha önce başka tedavilerden latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonuna geçilen hastalarda 2. ayda göz içi basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır(87).

Pfeiffer ve ark. Yaptığı bir başka çalışmada günde bir kez uygulanan latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunun göz içi basıncını 1 yılın üzerinde etkili bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir(77).

Diestelhorst ve ark. yaptığı 12 haftalık bir çalışma sonucunda akşam verilen latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile akşam tek doz latanoprost ve günde 2 defa uygulanan timolol maleatın sabit olmayan kombinasyonu etkinlik açısından karşılaştırılmış ve iki grup arasında göz içi basıncı düşüşü açısından istatistiki bir fark bulunamamıştır(88).

Konstas ve ark. yaptığı çalışmada latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunun etkisi bileşenleri ile karşılaştırılmış ve bileşenlerine göre sabit kombinasyonun göz içi basıncını daha fazla azalttığı görülmüştür(89). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada sabit kombinasyonun göz içi basıncını bileşenlerinden daha fazla azalttığı Higginbottam ve ark. tarafından gösterilmiştir(90).

Shin ve ark. yaptığı çalışmada yüksek göz içi basıncı olan hastalarda latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile dorzolamid ve timolol maleat sabit kombinasyonunun etkinliği ve güvenliği karşılaştırılmış ve 3. ay sonunda göz içi basıncında ortaya çıkan azalmanın latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunda daha fazla olduğu görülmüştür(75).

Sanchez ve ark. yaptığı çalışmada günde 1 kez verilen latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile günde 2 kez verilen ve sabit olmayan brimonidin ve timolol maleat kombinasyonunun göz içi basıncını düşürücü etkileri karşılaştırılmış ve 6. ay sonunda göz içi basıncında sağlanan ortalama düşüşün latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunda daha fazla olduğu saptanmıştır(91).

Gün içerisinde göz içi basıncının bir defa ölçümü, risk altındaki hastada göz içi basıncı artışının gözden kaçmasına neden olabilir. Bunun için diüurnal göz içi basıncı değerlendirmeleri glokom takip ve tedavisinde daha güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Normal bireylerde göz içi basıncı sabah erken saatlerde pik yapar ve gece düşer. Ancak glokom hastalarında günün herhangi bir saatinde pik yapabilmektedir. Glokom tedavisinin amaçlarından biri de gün içerisinde göz içi basıncı dalgalanmasını en aza indirmektir(92).

Çalışmamızda hastaların ortalama 3. aydaki kontrollerinde sabah 8-akşam 8 saatleri arasında 2 saatte bir göz içi basıncı değerleri ölçülerek göz içi basıncının gün içi dalgalanmasına bakıldı. Gün içerisinde göz içi basıncı sabah 8 ile akşam 8 saatleri arasında 13.86 ± 2.68 ile 13.40 ± 2.07 mmHg oranında değişti. Gün içerisindeki bu dalgalanma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Stewart ve ark.yaptığı çalışmada latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu akşam 1 defa verilmiş ve sabah 8-akşam 8 saatleri arasında 2 saatte bir göz içi basıncı değişimi ölçülmüş ve göz içi basıncı diüurnal eğrisinde başlangıca göre azalma saptanmıştır(93).

Higginbotham ve ark. yaptığı çalışmada hastalara günde 1 kez latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu verilmiş ve 26. haftada saat 08:00-10:00 ve 16:00'da ortalama diüurnal göz içi basınçları ölçülmüş, ölçüm sonunda diüurnal göz içi basıncı eğrisinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir(90).

Feldman ve ark. yaptığı çalışmada her sabah verilen latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu, dorzolamid ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve 3 noktalı diüurnal eğride latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunun göz içi basıncını daha fazla azalttığı gösterilmiştir(94).

Benzer şekilde sabah 8- akşam 8 saatleri arasında 2 saatte bir hastaların göz içi basınçlarının ölçüldüğü Konstas ve ark. yaptığı çalışmada latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu dorzolamid ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve günlük göz içi basıncı düşüş eğrisinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır(76).

Larsson ve ark. yaptığı çalışmada oküler hipertansiyonlu hastalara günde 1 doz latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu verilmiş, ilacın alınmasından 2 saat sonra göz içi basıncı azalması devam etmiş, sonraki 12 saatte bu azalma stabil kalmıştır. 24 saat sonra başlangıç değeri ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak daha düşük bir göz içi basıncı elde edilmiştir. Bu çalışmada maksimum etkinin ilaç damlatıldıktan yaklaşık 6 saat sonra görüldüğü ortaya çıkmıştır(95).

Çalışmamızda, latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu ile takip edilen hastaların tedavi öncesi ve 6. aydaki kontrollerinde Humphrey otomatik perimeresi ile görme alanı ölçümleri değerlendirildi. Başlangıca göre 6. ay sonunda MD (mean deviasyon) değerindeki artış ve PSD(patern standart deviasyon) değerindeki 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(81). Aynı şekilde Mao ve ark. yaptığı çalışmada ortalama göz içi basıncı 16mmHg ve altında olan tüm gözlerde görme alanının stabil kaldığı, daha yüksek göz içi basıncı olan gözlerde ise hastalığın ilerlediği gösterilmiştir(53).

Eisenberg ve ark'ı betoksolol ve latanoprostu karşılaştırdıkları bir çalışmada görme alanı üzerinde bir iyileşme saptamamışlardır(96).

Çalışmamızda, tedavi öncesi ve 6. aydaki kontrollerde hastaların santral kornea kalınlıkları ultrasonik pakimetre ile ölçülerek değerlendirildi. Başlangıca göre 6. ay sonunda santral kornea kalınlığında bir miktar incelleme saptandı. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Lass ve ark. yaptığı çalışmada latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunun uzun süre kullanımının korneal kalınlık üzerine etkileri timolol ile karşılaştırılmış ve sabit kombinasyon ile timolol arasında korneal etki aynı bulunmuştur ve korneal incelmenin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır(97).

Çalışmamızda, latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonu tüm hastalar tarafından iyi tolere edildi. Olguların hiçbirinde sistemik bir yan etkiye ve görme kaybı veya azalmasına rastlanmadı.

Sabit kombinasyon ile tedavi edilen 22 (% 39.3) olguda herhangi bir yan etkiye rastlanmazken, 20 (% 35.7) olguda yanma, batma gibi oküler irritasyon bulgularına, 17 (% 30.4) olguda hafif-orta düzeyde hiperemiye, 8 (% 14.3) olguda kirpiklerde uzamaya ve 2 (% 3.6) olguda oküler ağrıya rastlandı.

Benzer şekilde yapılan bazı çalışmalarda latanoprost ve timolol maleat sabit kombinasyonunun genellikle iyi tolere edildiği gösterilmiştir(77-86-88).

Pfeiffer ve ark. yaptığı çalışmada sabit kombinasyon ile en sık görülen yan etki oküler irritasyon (% 5.5) olarak tespit edilmiş, aynı çalışmada konjonktival hiperemi (% 1.6), kirpiklerde uzama (% 1.1) olarak gösterilmiştir(77).

Higginbottom ve ark. yaptığı 6 aylık çalışmada da en sık yan etki oküler irritasyon (% 11) olarak tespit edilmiştir(90).

SONUÇLAR

PAAG tedavisinde topikal olarak kullanılan latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonunun göz içi basıncı, göz içi basıncının gün içi dalgalanması, görme alanı, santral kornea kalınlığı üzerine etkilerini; oküler ve sistemik yan tesirlerini incelediğimiz çalışmamızda şu sonuçlar elde edildi:

1. Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile başlangıç göz içi basıncına göre 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ay göz içi basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi($p<0.01$).

2. Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile başlangıç göz içi basıncına göre 3.ay göz içi basıncı dalgalanma düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.01$).

3. Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile 3.ay kontrollerinde göz içi basıncının gün içi dalgalanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

4. Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile görme alanında tedavi öncesi MD düzeyine göre 6.ay MD düzeyinde görülen artış($p<0.01$) ve tedavi öncesi PSD düzeyine göre 6.ay PSD düzeyinde görülen düşüş($p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlıydı.

5. Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile tedavi öncesi santral kornea kalınlığına göre 6.ay santral kornea kalınlığındaki incelmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p>0.05$).

6. Latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu ile en sık görülen oküler yan etki yanma, batma gibi irritasyon bulgularıydı. Sistemik yan etkiye rastlanmadı.

ÖZET

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği Glokom Biriminde PAAG tanısı konmuş 56 hastanın 112 gözü çalışma kapsamına alındı. Bu hasta grubuna 6 ay boyunca latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu günde 1 kez akşamları uygulandı.

Hastaların ilaç ile tedavi öncesinde görme keskinliği, ön segment ve göz dibi muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü, Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile açı muayenesi, ultrasonik pakimetre ile santral kornea kalınlığı ve Humphrey otomatik perimetresi ile görme alanı ölçümü yapıldı. Hastalar 6 ay boyunca takip edildi ve 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda kontrollere çağrıldı. Her kontrolde görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü ve rutin oftalmolojik muayene yapıldı. Tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra görme alanı ve santral kornea kalınlığı ölçümü tekrarlandı. Yan etkiler her kontrolde kayıt edildi.

Hastaların 6 aylık takibi boyunca latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonunun göz içi basıncını anlamlı ölçüde düşürdüğü gözlendi.

Ortalama 3. ayda sabah 8-akşam 8 her iki saatte bir yapılan göz içi basıncı ölçümlerine göre günlük göz içi basıncı dalgalanması değerlendirildi. Başlangıç göz içi basıncı düzeyine göre 3. ay gün içi dalgalanma düzeyinde anlamlı bir azalma saptandı. Göz içi basıncının gün içerisinde dalgalanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Görme alanında başlangıca göre MD değerinde artış ve PSD değerinde azalma saptandı. Parametrelerdeki bu değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Santral kornea kalınlığı başlangıca göre 6. ayda bir miktar incelmeye gösterdi ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak PAAG hastalarında latanoprost % 0.005 ve timolol maleat % 0.5 sabit kombinasyonu göz içi basıncını etkin bir şekilde düşürmesi ve gün içinde göz içi basıncında aşırı bir dalgalanma göstermemesi ve aynı zamanda görme alanı üzerine olumlu etkileri nedeniyle etkin; yan etkilerinin çok az ve katlanabilir olması, kornea üzerine olumsuz etkisinin olmaması nedeni ile güvenli bir ilaçtır.

KAYNAKLAR

1. Donald L, Budenz MD; Subspecialty Day 1998-Glaucoma. Update on early diagnosis and Progression of glaucoma. 1998, 34-37.
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996; 80: 389-93.
3. Bengtsson B. Incidence of manifest glaucoma. Br J Ophthalmol 1989; 73: 483-487.
4. American Academy of Ophthalmology, Basic and clinical science course, 2000-2001 Glaucoma, Section 10, Chapter 2.
5. Guyton AC, Hall JE. Eye. In: Textbook of medical physiology. Saunders WB, Philadelphia, 1996; pp: 632-33.
6. Orhan M. Hümör Aköz Dinamiği. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): Glukom. SFN yayıncılık Ankara, 2003; 4-10.
7. Zeimer RC. Circadian variations in intraocular pressure. Ritch R, Shields MB, Krupin T: The Glaucomas. Vol 1 Mosby, St. Louis; 1996, 429-445.
8. Brubaker RF. Delayed functional loss in glaucoma. LII Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol. 1996 May; 121 (5): 473-83.
9. Damji KF, Behki R, Wang L; Target IOP Workshop participants. Canadian perspectives in glaucoma management: setting target intraocular pressure range. Can J Ophthalmol. 2003 Apr; 38 (3): 189-97.
10. Shields MB. Aqueous humor dynamics, anatomy and physiology. Textbook of Glaucoma. Williams and Wilkins, Baltimore; 1992, 407-42.
11. Millar C, Kaufman PL: Aqueous humor. Secretion and dynamics. In Tasman W, Jaeger (eds). Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. Philadelphia; Lippincott-Raven, 1995.
12. Brubaker RF. Flow of aqueous humor in humans. The Friedenvald lecture. Invest Ophthalmol Vis sci. 1991, 32: 3145-3166.
13. Millar JC, Gobelt BT, Kaufman PL: Aqueous Humor Dynamics. Duane's Ophthalmology on CD-ROM. Tasman W, Jaeger EA (eds), Lippincott Williams and Wilkins Publishers, Inc. Philadelphia, 2002.

14. Allingham RR (ed): Shield's Textbook of Glaucoma. Fifth edition, 2005. LWW, Philadelphia, 2005.
15. Jack J. Kanski: Clinical Ophthalmology third edition 1994. The Glaucomas. 233-279.
16. Yanoff M, Duker JS: Ophthalmology, 1998, section 12, glaucoma.
17. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disease and vision field damage in early glaucoma. *Arc Ophthalmol*, 1993; 111: 62-65.
18. Jonas JB. Morphological Aspects in the Diagnosis and Pathogenesis of Glaucomatous Optic Neuropathy. *Glaucoma. Decision Making in Therapy*. Springer-Verlag, Milano 1996: 51-63.
19. Werner E. Historical review of visual field testing, in Werner E (ed): *Manual of Visual Fields*. Churchill Livingstone, New York, s: 1-5,1991.
20. Tamçelik N. Görme Fonksiyonu. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): *Glokom*. SFN yayıncılık Ankara 2003; 41-55.
21. Werner E. Basic principles of perimetry, in Werner E(ed): *Manual of Visual Fields*. Churchill Livistone, New York, 7-16,1991.
22. Werner E. The normal visual fields, in Werner E(ed): *Manual of Visual Fields*. Churchill Livingstone, NeW York, 91-110, 1991.
23. Tate GW, Lynn JR: *Principles of quatitative perimetry: Testing and Interpreting the Visual Field*. Grune and Stratton, Orlando, FL, 1977.
24. Zalta AH. Lens rim artifact in automated treshold perimetry. *Ophthalmol* 96: 1302, 1989.
25. Kaiser HJ, Flammer J. *Visual Field Atlas*, University Eye Clinic, Basel, 31-54, 1992.
26. Haas A, Flammer J, Schneider U. Influence of age on visual fields of normal subjects. *Am J Ophthalmol* 101: 99,1986.
27. Haley MJ. *The Field Analyzer Primer*. Allergan Humphrey, San Leandro, CA, 67-83,1989.
28. Werner E. The Humphrey visual field analyzer, in Werner E (ed): *Manual of Visual Fields*. Churchill Livingstone, New York, 67-89, 1991.
29. Haley MJ. *The Field Analyzer Primer*. Allergan Humphrey, San Leandro, CA, 13-37, 1989.

30. Katz J, Sammer A. Reliability indices of automated perimetric tests. Arch Ophthalmol 106: 1252, 1988.
31. İzgi B. Bilgisayarlı normal görme alanı ve etkileyen faktörler. T Oft Gaz 22: 609, 1992.
32. Ehlers N, Bramsen T, Sperlinh S. Applanation tonometry and central corneal thickness. Acta Ophthalmol 1975; 53: 34-43.
33. Whitacre M, Stein R, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. Am J Ophthalmol 1993; 115: 592-596.
34. Edelhauser HF, Ubels JL: The cornea and sclera. In: Kaufman PL, Alm A (eds): Adler's Physiology of the eye, 10th ed, st. Louis, Mosby, 2003, Section 2, Chapter 4.
35. Zimmerman R, Sakıyalak D, Krupin T, Rosenberg LF. Primary open-angle glaucoma. Ophthalmology: Yanoff M, Duker JS. Mosby 2007; Chapter 220.
36. Frase S, Wormald R. Epidemology of glaucoma. Ophthalmology: Yanoff M, Duker JS. Mosby 2007; Chapter 210.
37. Yalvaç SI. Primer açık açılı glokomun patofizyolojisi. Glokom: Nisan Kurs Kitabı. Ankara 2007; 41-45.
38. Hoskins Jr. HD, Kass M: Primary open-angle glaucoma, Becker-Shaffers Diagnosis and Therapy of the Glaucomas, Klein EA. Mosby, st. Louis, 277-301, 1989.
39. Ertürk H. Primer açık açılı glokom. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): Glokom. SFN yayıncılık Ankara 2003; 69-76.
40. Odberg T, Jacobsen JE, Hulkgren SJ, Halseide R. The impact of glaucoma on the quality of life of patients in Norway. 1. Results from a self-administrated questionnaire. Acta Ophthalmol Scand. 2001; 79: 116-20.
41. Terminology and Guidelines for Glaucoma, European Glaucoma Society, 2. edition 2003: Chapter 3-2.
42. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH. Q-switched 532nm Nd: YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty). Ophthalmology 1998; 105: 2082-90.
43. Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculotomy in primary open angle glaucoma. Eye,2001; 15: 197-201.
44. Derich RC. Cholinergic agents. In: Morrison JC, Pollac IP (eds). Glaucoma science and practice. Thieme, New York 2003: 383-390.

45. 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.
46. Shields MB. Cholinergic stimulators. Textbook of Glaucoma. Williams and Wilkins, Baltimore 1998, 384-397.
47. Shields MB. Adrenergic stimulators. Textbook of Glaucoma. Williams and Wilkins, Baltimore 1998, 398-412.
48. Shin BH, Glover BK, Cho SC, Kim YY, Kim C, Nguyen KD. Longterm brimonidine therapy in glaucoma patients with aproclonidine allergy. Am J Oph 1999; 127: 511-5.
49. Coakes RL, Brubaker RS. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. Arch Ophthalmol. 1978; 96: 2045-8.
50. Levobunolol Study Group T. Levobunolol: A beta adrenoceptor antagonist effective in the long-term treatment of glaucoma. Ophthalmology. 1985; 92: 1271-6.
51. Kayaalp SO: Beta adrenerjik reseptör blokörleri. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, cilt 2; 1985, 1192-1220.
52. 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, p: 295.
53. Mao LK, Steward WC, Shields MB: Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol; 111: 51-54, 1991.
54. Lutjen- Drecoll E, Lonnerholm G, Eichorn M. Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. Graefes Arch Ophthalmol. 1983; 220: 285.
55. Dailey RA, Brubekar RF, Bourne WM. The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. Am J Ophthalmol. 1982; 93: 232.
56. Shields BM. Carbonic anhydrase inhibitors. Textbook of Glaucoma. Williams and Wilkins, Baltimore 1998, 431-439.
57. Lippo EA, Carlson LE, Ehinger B. Dose-response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. Arch Ophthalmol. 1992; 100: 495.

58. Schnyder CC, Tran VT, Mermoud A, Herbort CP. Sterile mucopurulent conjunctivitis associated with the use of dorzolamide eyedrops. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 1429-31.
59. Turaçlı ME. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): *Glokom. SFN yayıncılık Ankara* 2003; 179-183.
60. Türker G: Hiperozmotikler. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı 12. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Hasanreisoglu B ve ark. Yıldırım Basımevi, Ankara 1992, 114- 116.
61. Turaçlı ME. Prostaglandin Analogları. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): *Glokom. SFN yayıncılık Ankara* 2003; 176-178.
62. Bill A. Uveoscleral drainage of aqueous humor: Physiology and Pharmacology. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 312: 417-27.
63. Camros CB. United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A six month, masked, multi center trial in the United States. *Ophthalmology.* 1996; 103: 138-47.
64. Kaufman PL, Mittag TW. Medical therapy of glaucoma. *Glaucoma Textbook of Ophthalmology* 1994; 9-24.
65. Alm A, Stjernschantz J, Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005 % latanoprost once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Ophthalmology.* 1995; 102: 1743-52.
66. Mc Kibbin M, Menage MJ. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Eye* 1999; 13 (pt1): 31-4.
67. Hejkal TW, Comros CB. Prostaglandine analogs in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol.* 1999; 14: 114-23.
68. Cantor LB. Bimatoprost: A member of a new class of agents, the prostamides, for glaucoma menegment. *Ext Opin Invest Drugs.* 2001; 10: 721-31.
69. Woodward DF, Kraus AH-P, Chen J. The pharmacology of bimatoprost. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45 (supp 1 4): 337-45.
70. Chrai SS, Makoid MC, Ericsen SP, Robinson JR. Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. *J Pharm Sci* 1974; 63: 333-338.

71. Steward WC, Konstas AGP, Pfeiffer N. Patients and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment. *J Ocular Pharmacol* 2005.
72. Boyle JE, Ghosh K, Greser DK, Adamson IA, The Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice-daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1998; 104: 1945-1951.
73. Strahmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamson IA, The Dorzolamide-Timolol Study Group. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmology* 1998; 105: 1936-1944.
74. Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, et al. 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.
75. 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.
76. Konstas AG, Kozobolis VP, Lallas N, et al. 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.
77. Pfeiffer N; European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 204: 893-899.
78. Sheerwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM et al. Twice-daily 0.2 % brimonidine/ 0.5 % timolol fixed combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: A 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1230-1238.
79. Barnebey HS, Orengo-Nanio S, Flowers BE, Samples J, Mallick S, Landry TA et al. The safety and efficacy of travoprost 0.004 % / timolol 0.5 % fixed combination ophthalmic solution. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 1-7.
80. Yalvaç I, Öno l M. Glokomlar. Aydın P, Akova YA. (eds): Temel Göz Hastalıkları. Güneş Kitapevi, Ankara, 2001, 261-285.

81. The AGIS Investigators. Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 200; 130: 429-40.
82. Shin DH, Hughes BA, Song MS, et al. Primary glaucoma triple procedure with or without adjunctive mitomycin. Prognostic factors for filtration failure. *Ophthalmology* 1996; 103: 1925-33.
83. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrop for glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1995; 26: 233-6.
84. Weinreb RN. Compliance with medical treatments of glaucoma. *J Glaucoma* 1992; 1: 134-6.
85. De Saint JM, Debboch C, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Boudovin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an invitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res.* 2000; 20: 85-94.
86. Feldman RM. An evaluation of the fixed-combination of latanoprost and timolol for use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2004; 5 (4): 909-921.
87. Hamacher T, Schinzel M, Schölzel-Klatt A, et al. Short term efficacy and safety in glaucoma patients changed to the latanoprost 0.005 % / timolol maleate 0.5 % fixed combination from monotherapies and adjunctive therapies. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1295-1298.
88. Diestelhorst M, Larsson L-I, for the European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed-combination of latanoprost and timolol in evening versus the individual components. *Ophthalmology* 2006; 113: 70-76.
89. Konstas AG, Nakos E, Tersis I, et al. A comparison of once-daily morning vs evening dosing of concomitant latanoprost/timolol. *Am J Ophthalmol.* 2002; 133 (6): 753-757.
90. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120 (7): 915-22.
91. Garcia-Sanchez J, et al. A comparison of latanoprost and timolol with the unfixed combination of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular

pressure. A six month, evaluator masked, multicentre study in Europe. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 877-883.

92. Parrish R, Palmberg P, for the XLT Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost and travoprost in patients with elevated intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 688-702.

93. Stewart JA, Day DG, Sharpe ED, Stewart WC. Efficacy and safety of latanoprost and timolol maleate fixed-combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*2002; 43: 3430.

94. 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: 295.

95. Larsson L-I. The effect on diurnal intraocular pressure of the fixed combination of latanoprost 0.005 % and timolol 0.5 % in patients with ocular hypertension. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2001; 79: 125-128.

96. Erkin EF, Tarhan S, Kayıkçıoğlu OR. Effects of betaxolol and latanoprost on ocular blood flow and visual fields in patients with primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2004 May-Jun; 14 (3): 211-19.

97. Lass JH, et al, for the Latanoprost Corneal Effects Study Group. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol, and timolol. *Ophthalmology* 2001; 108: 264-271.