

# Primer Açık Açılı Glokom Hastalarında Dorzolamid/Timolol Maleat ve Brinzolamid/Timolol Maleat Sabit Kombinasyonlarının Karşılaştırılması

## Comparison of Dorzolamide/Timolol Maleate and Brinzolamide/Timolol Maleate Fixed Combination in Patients with Primary Open Angle Glaucoma

Mehmet ÖZBAŞ<sup>1</sup>, İhsan YILMAZ<sup>2</sup>, Ebru Demet AYGIT<sup>2</sup>, Zeynep ALKIN<sup>2</sup>, Abdullah ÖZKAYA<sup>2</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Primer Açık Açılı Glokom (PAAG) olgularında, dorzolamid/timolol maleat (DT) ve brinzolamid-timolol maleat (BT) sabit kombinasyonlarının, göz içi basıncını (GİB) düşürmedeki etkinliklerini ve yan etkilerini kıyaslamak.

**Gereç ve Yöntem:** Geriye dönük çalışmaya, 40 PAAG tanılı hastanın (18 erkek ve 22 kadın) 80 gözü alındı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak; yeni tanı almış PAAG hastası olmak, 18 yaş ve üzerinde olmak, GİB'nin 21 mmHg'dan yüksek olması ve bir yıl takip süresinin olması olarak belirlendi. DT kullanan 20 hastadan Grup 1, BT kullanan 20 hastadan Grup 2 oluşturuldu. Kontrol muayeneleri her ay yapıldı ve toplam izlem süresi 12 aydı. Yarıkli lamba biyomikroskopisiyle ön segment ve retina muayenesi, Goldmann applanasyon tonometrisiyle GİB ölçümü, Octopus 900 ile görme alanı muayenesi yapıldı.

**Bulgular:** Grup 1 ve Grup 2 için GİB ortalamaları ilk muayenelerinde sıra ile  $23.82 \pm 1.68$  ve  $23.96 \pm 1.80$  idi. Tedavi başlandıktan sonra aylık kontrol muayenelerinde tüm hastaların GİB'leri 18 mmHg'nın altında kaldı. GİB değerleri tüm kontrollerde, tanı aldıkları ilk muayenedeki ölçüme göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). 12 aylık takip sonrasında görme alanında değişikliğe rastlanmadı. Her iki grupta sistemik bir yan etkiye rastlanmadı. Grup 1'de 4 hastada iritasyon-kızarıklık, 3 hastada yabancı cisim hissi-oküler ağrı ve 1 hastada geçici bulanık görmeye rastlandı. Grup 2'de 3 hastada geçici görme bulanıklığına rastlandı.

**Sonuç:** PAAG hastalarında GİB'nin düşürülmesinde DT ve BT sabit kombinasyonlarının etkili olduğu ve BT'nin daha az yan etkisinin olduğu gözlemlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Brinzolamid/timolol maleat, dorzolamid/timolol maleat, göz içi basıncı, glokom.

### ABSTRACT

**Purpose:** To compare dorzolamid/timolol maleate (DT) and brinzolamid-timolol maleate (BT) fixed combination on lowering intraocular pressure (IOP) and side effects in patients with Primary Open Angle Glaucoma (POAG).

**Materials and Methods:** 80 eyes of 40 patients (18 male and 22 female) were included in this retrospective study. Inclusion criteria was; recently diagnosed POAG, age of over 18, IOP over 21 mmHg and 1 year follow-up time. 20 patients who use DT formed Group 1 and 20 patients who use BT formed Group 2. Control examinations were performed every month and follow-up time was 12 months. Anterior segment and retina exams were performed with slit-lamp biomicroscopy, IOP was measured with Goldmann applanation tonometry, perimetry performed with Octopus 900.

**Results:** Mean IOP for Group 1 and Group 2 were  $23.82 \pm 1.68$  and  $23.96 \pm 1.80$  at first exam. After using a medical treatment, IOP's of all patients were under 18 mmHg at all monthly control exams. IOP measurements significantly reduced during follow-up compared with baseline ( $p < 0.05$ ). During 12-month follow-up, there was no change in visual field. There was no systemic side effect in both groups. 4 patients had irritation-redness, 3 patients had foreign body sensation-ocular pain and 1 patient had temporary visual disturbance in Group 1. 3 patients had temporary visual disturbance in Group 2.

**Conclusion:** DT and BT were effective for lowering IOP in POAG patients and BT had less side effects.

**Key Words:** Brinzolamide/timolol maleate, dorzolamide/timolol maleate, intraocular pressure, glaucoma.

- 1- M.D., Bakırköy Sadi Konuk Training and Research Hospital, Eye Clinic, Istanbul/TURKEY  
OZBAS M., dr.mehmetozbas@gmail.com
- 2- M.D., Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, Istanbul/TURKEY  
YILMAZ I., ihsanyilmaz.dr@gmail.com  
AYGIT E.D., ebrudemet@hotmail.com  
ALKIN Z., zeynepalkin@gmail.com  
ÖZKAYA A., abdozkaya@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 11.01.2014  
Kabul Tarihi - Accepted: 26.03.2014  
Glo-Kat 2015;10:28-32

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D., Mehmet OZBAS  
Bakırköy Sadi Konuk Training and Research Hospital, Eye Clinic,  
Istanbul/TURKEY

Phone: +90 505 622 92 75  
E-mail: dr.mehmetozbas@gmail.com

## GİRİŞ

Glokom; optik sinirde ilerleyici hasarla birlikte, görme alanı kaybı ve sonuçta total görme kaybına neden olabilen dejeneratif optik nöropatidir. Dünyada 2. en sık körlük nedeni olup, erken teşhis edildiği takdirde önlenabilir körlük nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir.<sup>1</sup> Hastalığın bulguları ancak çok ileri dönemlerde belirginleşmektedir. Glokom tedavisinde amaç, optik sinir başındaki atrofi ve görme alanı defektlerinin ilerlemesini önlemek amacıyla, bugün için kontrol edilebilen tek risk faktörü olan göz içi basınç (GİB) düzeyinin kontrolünü sağlamaktır.

Görme fonksiyonunu korumada etkisi kanıtlanmış tek seçenek GİB'nın düşürülmesidir. GİB'ndaki her 1 mmHg düşüşün glokom progresyonu riskini %10 azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>2</sup> Günümüzde GİB'ni düşürmeye yönelik değişik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (medikal tedaviler, lazer tedavileri ve cerrahi tedaviler). Daha az invaziv olması ve etkin medikal ajanların varlığı nedeniyle günümüzde en sık kullanılan tedavi yöntemi medikal tedavidir. Glokomda medikal tedavinin gelişimi oldukça uzun bir süreçte olmuştur. 1877 yılında keşfedilen pilokarpin, 50 yıl kadar tek seçenek olarak kaldıktan sonra adrenalın, 1954'te asetazolamid ve 1972 yılında da beta blokörlerin kullanımıyla medikal tedavi çeşitlilik kazanmıştır. 1990'lı yıllarda ilaç sektöründeki hızlı gelişmeyle; apraklonidin, brimonidin, dorzolamid (1995), brinzolamid (1998), latanoprost (1992), unoproston (1993), travoprost (1999) ve bimatoprost (1997) tedavi seçenekleri arasına girmiş ve glokomun medikal tedavisi günümüzde çok etkin bir şekilde yapılabilir hale gelmiştir.<sup>3</sup>

Günümüzde kullanılan oküler hipotansif ajanlar beş temel grupta toplanmak mümkündür;

- 1- Beta-blokörler (adrenerjik antagonistler, sempatomimetikler),
- 2- Adrenerjik agonistler (sempatomimetikler),
- 3- Kolinerjikler (parasempatomimetikler, miyotikler),
- 4- Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) ve
- 5- Prostaglandin analogları.<sup>4</sup>

Bu 5 ana grup ilacın varlığına rağmen, şu an için hala bu ilaçlarla yeterli düzeyde yanıt alınmayan ve körlükle sonuçlanan oldukça fazla sayıda glokom hastası mevcuttur. Bu nedenle son yıllarda birçok

farmakolojik ve non-farmakolojik ajan araştırma aşamasındadır.<sup>5</sup> Medikal tedavideki bu gelişmeler sayesinde glokoma yönelik cerrahi tedavi oranlarında da ciddi düşüşler meydana gelmiştir.<sup>6</sup>

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçların değişik etki mekanizmaları mevcuttur (Tablo 1).<sup>7</sup> Bu mekanizmaların iyi bilinmesi ve ilaç kombinasyonlarında birbirini tamamlayıcı mekanizmalara sahip grupların seçilmesi ile maksimum GİB düşüşü sağlanabilmektedir. Belli ilaçların birlikte kullanımlarında additif etkiler ortaya çıkmaktadır (Tablo 2).<sup>7</sup>

**Tablo 1:** Glokom ilaçları etki mekanizmaları.

İLAÇ GRUBU	Aköz hormonu	Aköz dışı akımını
Kolinerjikler	-	+
Adrenarjik Agonistler	+	+
Beta-Blokörler	+	-
Karbonik Anhidraz İnhibt.	+	-
Prostaglandin Analogları	-	+

Glokom tedavisinin amacı hastanın görme fonksiyonunu ve bu bağlamda yaşam kalitesini sürdürülebilir bir maliyet ile korumaktır.<sup>4</sup> Oldukça geniş medikal tedavi seçenekleri yanında, hasta uyumu ve hedef GİB kavramları günlük uygulamalarda ve tedavi protokollerinde yerini almaya başlamıştır.<sup>8</sup>

İdeal olarak sadece GİB'ni düşürmekle kalmayıp optik sinir kan akımını artıracak, ganglion hücreleri için nöronal korunma sağlayacak ve antiapoptotik etki gösterecek bir ilaca tıbbi tedavide gereksinim bulunmakla birlikte, henüz insanlarda bu özellikleri klinik anlamda tam anlamıyla bir arada taşıyan bir tedavi ajanı bulunmamaktadır. Glokomda tıbbi tedavi planlanırken, erişilmesi gereken amaç ilk aşamada GİB'nın azaltılmasıyla optik sinir harabiyetinin önlenmesi, böylece görmenin korunduğu sağlıklı bir gözün varlığının devam ettirilmesidir.<sup>9</sup>

Glokom medikal tedavisinde; monoterapi ya da kombine tedaviler yer almaktadır. Etki mekanizması farklı ajanların birlikte kullanılmasına genel olarak kombine tedavi denir ve bunu için iki yol vardır.<sup>10</sup> Birincisi seçenek ayrı preparatlar şeklinde kullanım (konkomitant kullanım), ikincisi seçenek ise sabit

**Tablo 2:** Farklı grup ilaçlarda oluşan additif etkiler.

Kullanılmakta Olan İlaç	Beta Blokör	Topikal KAİ	Prostaglandinler	Alfa 2 Agonistler	Kolinerjik
Beta Blokör	-	-	+	+	+
Topikal KAİ	+	+	+	+	+
Prostaglandinler	+	+	-	+	+/-
Alfa 2 Agonistler	+	+	+	-	+
Kolinerjikler	+	+	+/-	+	-

ilaç kombinasyonlarının kullanımınıdır.<sup>10</sup> Glokom ilaçlarının her gün ve düzenli kullanımı gerektiğinden, sabit ilaç kombinasyonlarının kullanımı daha konforlu ve hasta uyumu daha yüksektir.<sup>10,11</sup> Ayrıca oküler yüzeyin daha az koruyucu madde ile temas etmesi ve ilaçların göz yüzeyinde birbirinin etkisini azaltmasının söz konusu olmayışı, sabit kombinasyonların önemli avantajları gibi görünmektedir.<sup>10,11</sup>

Çalışmamızda kullandığımız sabit kombinasyon glokom ilaçlarının bileşenlerinden olan brinzolamid; topikal karbonik anhidraz enzim (insan karbonik anhidraz-II enzimi) inhibitörüdür. Siliyer cismin hü-mör aköz sekresyonunu azaltarak göz içi basıncını azaltır.<sup>12</sup> Dorzolamid HCl de brinzolamid gibi karbonik anhidraz II enzimini inhibe ederek siliyer cisimde ön kamara sıvısı yapımını azaltır. Timolol maleat ise non selektif Beta-Adrenerjik blokördür. Aköz hü-mor yapımını azaltarak etki eder.

Çalışmamızda, timolol %0.5 brinzolamid %1 (Azarga, Alcon Laboratories, Inc., Ft. Worth, TX, ABD) ve timolol %0.5 dorzolamid %2 (Cosopt, Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, USA) sabit kombinasyonlarının etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmeyi hedefledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde PAAG tanısını koyduğumuz ve takibe aldığımız hasta dosyalarını geriye dönük tarayarak, toplam 40 hastanın (18 erkek, 22 kadın) 80 gözü çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak; yeni tanı almış PAAG hastası olmak, 18 yaş ve üzerinde olmak, bir yıl takip süresinin olması ve GİB'nin 30 mmHg dan düşük olması olarak belirlendi. Kriterlere uyan ve DT kullanan hastalardan rastgele 20 hasta (8 erkek, 12 kadın) seçilerek Grup 1, benzer şekilde seçilen BT kullanan 20 hastadan (10 erkek, 10 kadın) ise Grup 2 oluşturuldu.

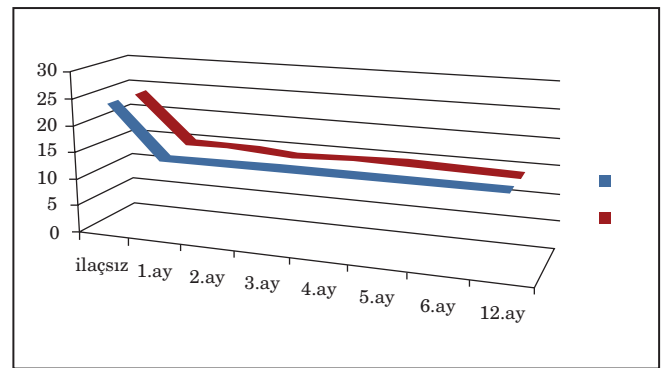
Hastaların ilk muayenelerinde; görme keskinliği, biyomikroskopi ile ön segment ve fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü ve görme alanı ölçümleri (Octopus 900, Haag-Streit AG, Switzerland) yapıldı. Hastalar tanı konduktan sonra her ay kontrol edilerek toplam 12 ay izlendi. Görme alanı ölçümü ilk muayene, 6. ay ve 12. ay kontrol muayenesinde yapıldı. Çalışmamızda tüm hastalar gönüllüydü ve Helsinki Deklarasyonunda belirlenen etik standartlara uyuldu.

Grup 1 hastalarının tedavisinde DT, Grup 2'deki hastaların tedavisinde BT sabit kombinasyonu günde 2x1 olarak kullanıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilmesi ve istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences 20, SPSS Inc, Chicago, USA) programı kullanıldı. Grupların normal dağılıma uygunluğu kontrol edildikten sonra, istatistiksel karşılaştırma için bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. 0.05'ten düşük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Grup1 için ilaç öncesi ortalama GİB  $23.82 \pm 1.68$  (21 ile 26 arasında) idi. Aylık kontrollerde GİB ortalamaları ilk 6 ay ve 12. ayda sırası ile  $14.88 \pm 1.80$ ,  $14.8 \pm 1.68$ ,  $14.12 \pm 1.88$ ,  $14.56 \pm 1.78$ ,  $14.6 \pm 1.78$ ,  $14.36 \pm 1.80$ ,  $14.12 \pm 1.80$  idi. Bir yıllık gözlem boyunca hiçbir dönemde 18 mmHg GİB'ni geçen hasta olmadı (Grafik).



**Grafik:** İlaç Öncesi ve kontrollerdeki ortalama GİB değerleri.

Grup 2 için ilaç öncesi ortalama GİB  $23.96 \pm 1.80$  (21 ile 25 arasında) idi. Aylık kontrollerde GİB ortalamaları ilk 6 ay ve 12. ayda sırası ile  $14.18 \pm 1.76$ ,  $14.36 \pm 1.78$ ,  $14.58 \pm 1.80$ ,  $14.36 \pm 1.80$ ,  $14.3 \pm 1.86$ ,  $14.32 \pm 1.70$ ,  $14.36 \pm 1.78$  idi. Bir yıllık gözlem boyunca hiçbir dönemde 18 mmHg GİB'ni geçen hasta olmadı (Grafik). On iki aylık izlem süresi sonunda GİB ortalamaları her iki grup için 16 mmHg'nin altında kaldı.

Grup 1'de 4 hastada gözde iritasyon ve kızarıklık, 3 hastada yabancı cisim hissi, 1 hastada geçici görme bulanıklığı yan etkileri tespit edildi. Hasta konforunu azaltan bu yan etkilere rağmen hastalar 1 yıllık gözlem süresince ilacı tolere edebildi (Tablo 3).

Grup 2'de; 3 hastada geçici görme bulanıklığı dışında yan etkiye rastlanmadı. Geçici görme bulanıklığı ilaç damlatıldıktan sonra dakikalar içerisinde geçecek seviyedeydi ve günlük hayatı etkilememekteydi (Tablo 3).

**Tablo 3:** Çalışma süresince gözlenen yan etkiler.

	BT	DT
İritasyon-kızarıklık	-	4 (%20)
Yabancı cisim hissi-oküler ağrı	-	3 (%15)
Geçici bulanık görme	3 (%15)	1 (%5)
Değerler hasta sayısı olarak ve her grup için ayrı (n=20) olarak verilmiştir.		



## TARTIŞMA

Glokomun olası tedavi şekilleri arasında GİB düşüşü, oküler kan akımının iyileştirilmesi ve nöron korunması bulunmaktadır. Günümüzde görme fonksiyonunu koruma konusunda etkisi kanıtlanmış tek tedavi yöntemi GİB'nin düşürülmesidir.<sup>13,14</sup> İleri glokomda girişim çalışmasında (Advanced Glaucoma Intervention Study) glokom hastalarında GİB'nin sürekli 18 mmHg altında tutulmasının glokomatöz görme alanı kayıplarını azalttığı bildirilmiştir.<sup>15</sup> Glokom tedavisinde ilk hedef GİB'nde %20-30 azalma sağlamaktır.<sup>16</sup> Oküler hipertansiyonda ise bu hedefin GİB'nde en az %20 düzeyinde bir azalma olması gerektiği bildirilmiştir.<sup>17</sup> Hastaların bir bölümünde hedef GİB'nin ulaşmak için bir ilaç yeterliyken diğerlerinde iki veya daha fazla ilaç tedavisi gerekmektedir. Oküler hipertansiyon tedavi çalışmasına (The Ocular Hypertension Treatment Study) göre hastaların %40'ında GİB'nde %20'lik düşüş sağlamak için birden fazla ilaç gereklidir.<sup>17</sup> Diğer bir çalışmaya göre hastaların %75'de 2 yıl sonra 2 veya daha fazla ilaç kullanımı gerekmektedir.<sup>18</sup> Bu durum sabit ilaç kombinasyonlarının kullanımını gündeme getirmiştir. Günümüzde  $\beta$ -blokörlerin, selektif  $\beta$ -agonistler, topikal karbonik anhidraz inhibitörleri ve prostaglandin analogları ile kombinasyonları mevcuttur. Timolol; dorzolamid %2 (Cosopt, Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, USA), brinzolamid %1 (Azarga Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, TX, USA), latanoprost %0.005 (Xalacom Pfizer, Inc, New York, NY, USA) brimonidin %2 (Combigan Allergan Inc, Irvine, CA, USA) travoprost %0.004 (DuoTrav Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) ve bimatoprost %0.03 (Ganfort Allergan Inc, Irvine, CA, USA) ile sabit kombinasyonları bilinen bir moleküldür.<sup>19</sup>

Biz bu çalışmamızda DT ve BT sabit kombinasyonlarının GİB'ni etkili bir biçimde düşürdüğünü gördük. Her iki ilaçta, kombine ilaçların sahip olduğu damla sayısının azalması, hasta tarafından alınan şişe sayısı dolayısıyla maliyetin azalması, prezervanlara bağlı yan etkilerin azalması ve birinci damlanın gözden yıkanmasının ortadan kalkması gibi faydalara sahiptir.<sup>20</sup> Hasta konforu ve ilaç yan etkileri karşılaştırıldığında BT sabit kombinasyonunun kullanımında hasta şikayetlerinin daha az olduğunu gördük. Üç hastadaki (%15) geçici görme bulanıklığı haricinde herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Geçici görme bulanıklığının damla uygulandıktan sonra dakikalar içerisinde ortaya çıkıp, kendiliğinden düzeldiği saptandı. Bu yan etki, ilacın süspansiyon şeklinde olmasına bağlandı. DT grubunda karşılaşılan irritasyon-kızarıklık ve yabancı cisim hissi yan etkileri, bu preparatın asidik pH ta olmasına (pH 5.65) bağlandı. BT'nin ise 7.19'lük fizyolojik pH değeri sayesinde bu yan etkilerinin olmadığı saptandı.

Çalışmamıza paralel sonuçlar gösteren Rossi ve ark.,<sup>21</sup> çok merkezli prospektif çalışmasında, DT sabit kombinasyonu kullanan 72 PAAG'ya da oküler hipertansiyon hastasının bu ilacı kesilmiş ve BT sabit kombinasyonuna geçilerek hastalar 6 ay izlenmiştir. Bu izlem süresi sonunda korneal floresein boyanmada istatistiksel anlamlı ölçüde azalma ve hasta konfor anketinde istatistiksel anlamlı ölçüde iyileşme olduğu görülmüştür.

Benzer sonuçlar bildiren Auger GA ve ark.,<sup>22</sup> 2012 yılında yaptığı diğer bir switch çalışmasında ise DT sabit kombinasyonu kullanan 31 PAAG ya da oküler hipertansiyon hastasının ilacı BT sabit kombinasyonu ile değiştirilerek hastalar 6 ay süreyle izlenmişlerdir. Altı ay sonunda, korneal boyanma ve kızarıklığın BT ile daha az olduğu, BT sabit kombinasyonunun daha konforlu olduğu ve BT sabit kombinasyonu ile geçici görme bulanıklığının daha fazla (daha viskoz, süspansiyon) olduğu sonucuna varıldı.

İki ilacı karşılaştıran önemli bir araştırma Mundorf ve ark.,<sup>23</sup> tarafından yayınlandı. Bu çalışmada ABD de çok merkezli olarak, DT ve BT sabit kombinasyonlarını kullanan 127 hastanın (PAAG veya oküler hipertansiyon hastası) dahil edildiği, hastalar arasında hasta konforunu kıyaslayan bir çalışma yapmışlardır. 3 günlük izlem süresi boyunca; birinci gün hastalara tam konularak bir gözüne DT diğer gözüne BT sabit kombinasyonu, ikinci gün hastaların rastgele seçilmiş yarısına DT diğer yarısına BT damlatılmış, üçüncü gün ise 2. Gün DT kullanılan gruba BT, BT kullanılan gruba ise DT kullanılmış. 2. ve 3. gün damlalardan 1 dk. sonra hastaların 0 ile 9 arasında bir rakam ile puanlandırmaları istenen (0- rahatsızlık yok, 9-ciddi rahatsızlık) 'Oküler Rahatsızlık Anketi', 3. gün ise 'Tercih Anketi' (ilk ilacı tercih ederim, tercihim yok, ikinci ilacı tercih ederim gibi) yapılmıştır. Oküler rahatsızlık anketi sonuçlarına göre; 106 hasta (%83.5) tercih belirtmiş (BT anlamlı ölçüde tercih edilmiş) 21 hasta (16.5%) tercih belirtmemiştir. Tercih belirten hastaların %79.2 si BT, %20.8 i DT yi tercih etmiştir. Bu çalışmada BT'nin düşük yan etki profilinin fizyolojik pH tan kaynaklandığı ifade edilmiştir.

DT ve BT sabit kombinasyonu kullanan hastalar arasında, hasta konfor kıyaslaması ile ilgili benzer bir çalışma; Manni ve ark.,<sup>24</sup> tarafından 2009 yılında yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda BT sabit kombinasyonunun, DT sabit kombinasyonu ile benzer bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı şekilde göz içi basıncını düşürdüğü ve oküler konfor açısından daha avantajlı olduğu görüldü.

Sonuç olarak, hem DT hem de BT sabit kombinasyonunun her ikisinde göz içi basıncını düşürmede aynı derecede etkilidir. Ancak BT sabit kombinasyonu, irritasyon-kızarıklık ve yabancı cisim hissi gibi yan etkilerinin daha az olması nedeniyle hastalar tarafından daha çok tercih edilmiştir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Honkanen RA, Baruah S, Zimmerman MB et al. Vitreous aminoasid concentrations in patients with glaucoma undergoing vitrectomy. Arch Ophthalmol 2003;121:183-88.
2. Leske MC, Heijl A, Hussein M et al. Factors of glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2002;121:48-56.
3. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd Edition 2008:132.
4. Orhan M, Suyugül N, Turaçlı E ve ark. Glokom. Ankara: SFN Televizyon Tanıtım Tasarım Yayıncılık 2003;4-76.
5. Weinreb RN, Araie M, Susanna R et al. Medical Treatment of Glaucoma. The 7th Consensus Report of the World Glaucoma Association. Ed: Kugler Publications 2010.
6. Rachmiel R, Trope GE, Chipman ML et al. Laser trabeculoplasty trends with the introduction of new medical treatments and selective laser trabeculoplasty. J Glaucoma. 2006;15:306-9.
7. Allingham R, Damji KF, Freedman S et al. Management of Glaucoma. Textbook of Glaucoma Sixth Edition 2011;389-438.
8. Öge İ. Glokomun medikal tedavisindeki yenilikler. MN Oftalmol. 2010;17:29-35.
9. Singh K, Shrivastava A. Early aggressive intraocular pressure lowering, target intraocular pressure, and a novel concept for glaucoma care. Surv Ophthalmol 2008;53:33-8.
10. Çankaya AB, Elgin U, Şimşek T ve ark. Primer açık açılı glokom olgularında latanoprost- timolol maleat sabit kombinasyonunun etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Glo-Kat 2008;3:77-81.
11. Esen D, Ülke M, Buttanrı İB ve ark. Primer açık açılı glokomlu hastalarda latanoprost %0.005 ve timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonunun etkinliği. Glo-Kat 2010;5:34-7.
12. Sugrue MF. Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. Progress in Retinal and Eye Research 2000;19:87-112
13. Grehn F, Hollo G, Lachtar Y et al. General principles of glaucoma treatment. In Traverso CE: Terminology and guidelines for glaucoma, 2nd edition 2004;3:3-3.
14. Heijl A, Leske C, Bengtsson B et al. Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2002;120:1268-79.
15. The AGIS Investigators: The advanced glaucoma intervention study (AGIS) 7: The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am J Ophthalmol 2000;130:429-40.
16. Cioffi GA, Durcan FJ, Girkin CA et al. Glaucoma. In Skuta GL, Cantor LB, Weiss JS: Basic and Clinical Science Course AAO 2008;10:167-86.
17. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical medication delays or prevents the onset of primary openangle glaucoma. Arch Ophthalmol 2002;120:701-71.
18. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW et al. CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomised to medications or surgery. Ophthalmol 2001;108:1943-53.
19. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. Curr Opin Ophthalmol 2004;15:132-35.
20. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topikal glaucoma medications. Curr Opin Ophthalmol 2004;15:132-5.
21. Rossi GC, Pasinetti GM, Sandolo F et al. From dorzolamide 2% timolol 0.5% to brinzolamide 1% timolol 0.5% fixed combination: a 6-month, multicenter, open-label tolerability switch study. Expert Opin Pharmacother 2011;12:2425-31.
22. Auger GA, Raynor M, Longstaff S. Patient perspectives when switching from Cosopt® (dorzolamide-timolol) to Azarga™ (brinzolamide-timolol) for glaucoma requiring multiple drug therapy. Clin Ophthalmol 2012;6:2059-62.
23. Mundorf TK, Rauchman SH, Williams RD et al. A patient preference comparison of Azarga (brinzolamide/timolol fixed combination) vs Cosopt® (dorzolamide/timolol fixed combination) in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol 2008;2:623-8.
24. Manni G, Denis P, Chew P et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1% timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2% timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. J Glaucoma 2009;18:293-300.