

# Primer Açık Açılı Glokom Olgularında Latanoprost-Timolol Maleat Sabit Kombinasyonunun Etkinliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Efficacy of Latanoprost-Timolol Maleate Fixed Combination, in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

Ali Bülent ÇANKAYA<sup>1</sup>, Ufuk ELGİN<sup>2</sup>, Tülay ŞİMŞEK<sup>2</sup>, Aygen BATMAN<sup>1</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

## ÖZ

**Amaç:** Primer açık açılı glokom (PAAG) olgularında, latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonunun (LTSK), göz içi basıncını (GİB) düşürmedeki etkinliğinin retrospektif olarak incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** PAAG tanısı almış 343 olgunun anti-glokomatöz ajan olarak sadece LTSK kullanılan 591 gözü çalışma kapsamına alındı ve gözler LTSK öncesi kullandıkları ilaçlara göre beş gruba ayrıldı. LTSK öncesi hiç anti-glokomatöz ilaç kullanmayanlar Grup 1, latanoprost kullananlar Grup 2, timolol maleat kullananlar Grup 3, latanoprost ve timolol maleat kullananlar Grup 4 ve timolol maleat-dorzolamid sabit kombinasyonu (TDSK) kullananlar ise Grup 5 olarak sınıflandırıldı. LTSK tedavisi öncesi ve ilaç başlandıktan sonraki 3. aydaki GİB değerleri eşleştirilmiş t-testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca LTSK ile tedavi sırasında yapılan değişiklikler ve sonrasındaki GİB değerleri incelendi.

**Bulgular:** Beş yüz doksan bir gözün LTSK öncesi ortalama GİB  $21.1 \pm 3.9$  mmHg (13-34 mmHg) iken, LTSK sonrası bu değer  $18.4 \pm 2.8$  mmHg (12-29 mmHg) olarak bulundu ( $p=0.00$ ). LTSK tedavisi sonrası Grup 1'deki 105 gözde  $6.5 \pm 2.9$  mmHg (%24.8±10.3), Grup 2'deki 222 gözde  $2.3 \pm 1.8$  mmHg (%10.7±7.9), Grup 3'teki 39 gözde  $3.8 \pm 2.2$  mmHg (%17.1±9.7), Grup 4'teki 165 gözde  $0.7 \pm 1.1$  mmHg (%2.9±5.6) GİB düşüşü tespit edildi. Grup 5'teki 60 gözde ise LTSK öncesi ve sonrasında GİB değerleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı. LTSK başlandıktan sonra  $11.6 \pm 4.4$  ay (3-18 ay) olan takip süresi içerisinde 17'si ilaca bağlı yan etkiler, 162'si ilave GİB düşüşü ihtiyacı sebepleriyle toplam 179 gözde (%30.2) tedavi değişikliği (ilaç değişimi, ilavesi veya cerrahi girişim) yapıldı.

**Sonuç:** Kombine preparatların tedavide sağladığı avantajları sunan LTSK, etkin bir GİB düşüşü sağlamanın yanı sıra, yan etki oranının düşüklüğü sayesinde hasta uyumunu artırmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Göz içi basıncı, latanoprost, timolol maleat, sabit kombinasyonlar.

## ABSTRACT

**Purpose:** To investigate retrospectively the pressure-lowering effect of latanoprost-timolol maleate fixed combination (LTFC) in eyes with primary open-angle glaucoma (POAG).

**Materials and Methods:** Five hundred and ninety-one eyes of 343 patients with POAG were included in our study. The eyes were receiving therapy of only LTFC and were divided into five groups according to the anti-glaucoma agents that had been used before LTFC treatment. Group 1 consisted of eyes in which none of the anti-glaucoma agents had previously been used. Group 2 consisted of eyes in which latanoprost had been used before LTFC treatment, Group 3 consisted of eyes in which timolol maleate had been used, Group 4 consisted of eyes in which latanoprost and timolol maleate had been used, and finally Group 5 consisted of eyes in which timolol maleate-dorzolamid fixed combination (TDFC) had been used. The intraocular pressures (IOPs) before and after 3 months of LTFC treatment were compared. The alterations during LTFC therapy and resulting IOP changes were also recorded.

**Results:** The mean IOP of the 591 eyes was  $21.1 \pm 3.9$  mmHg (13-34 mmHg) before LTFC therapy and  $18.4 \pm 2.8$  mmHg (12-29 mmHg) after 3 months of therapy ( $p<0.05$ ). The mean decrease in IOP of the 105 eyes in Group 1 was  $6.5 \pm 2.9$  mmHg (24.8%±10.3), while it was  $2.3 \pm 1.8$  mmHg (10.7%±7.9) in the 222 eyes of Group 2,  $3.8 \pm 2.2$  mmHg (17.1%±9.7) in the 39 eyes of Group 3, and  $0.7 \pm 1.1$  mmHg (2.9%±5.6) in the 165 eyes of Group 4. Mean IOPs were not significantly different in the 60 eyes of Group 5 ( $p>0.05$ ). The mean follow-up period was  $11.6 \pm 4.4$  months (3-18 months) after LTFC therapy. During the follow-up period, some changes in the treatment modalities were needed (such as the addition or change of medication or need for anti-glaucoma surgery) because of side effects of the medication in 17 eyes and the requirement of additional IOP reduction in 162 eyes.

**Conclusion:** LTFC provides effective IOP control with low rates of side effects besides offering the advantages of fixed combinations of anti-glaucomatous agents.

**Key Words:** Intraocular pressure, latanoprost, timolol maleate, fixed combinations.

*Glo-Kat 2008;3:77-81*

**Geliş Tarihi :** 31/01/2008

**Kabul Tarihi :** 25/04/2008

**Received :** January 31, 2008

**Accepted :** April 25, 2008

1- S.B., Ankara Ulucanlar Göz Eğitim Hastanesi II. Göz Kliniği, Ankara, Uzm. Dr.  
2- S.B., Ankara Ulucanlar Göz Eğitim Hastanesi II. Göz Kliniği, Ankara, Doç. Dr.

1- M.D., Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY  
ÇANKAYA A.B., abcankaya@hotmail.com  
2- M.D. Associate Professor, Ministry of Health Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY  
ELGİN U., ufukelgin@superonline.com  
ŞİMŞEK T., tulaysimsek@hotmail.com  
3- M.D. Associate Professor, Ministry of Health Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY  
BATMAN A., aygen2002@yahoo.com  
**Correspondence:** M.D., Ali Bülent ÇANKAYA  
Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY

## GİRİŞ

Glokom olgularında, optik nöropatiyi önlemek için göz içi basıncının (GİB) düşürülmesi büyük önem arz etmektedir. GİB ve glokomatöz optik sinir değişimleri yüksek seviyelerde olmayan olgularda, çoğunlukla tek bir topikal ajan ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Ancak glokom olgularının %50'sinde monoterapi ile hedef GİB'na ulaşamaması veya yüksek başlangıç GİB varlığında birden fazla ajanın birlikte kullanılması gerekmektedir.<sup>1</sup> Ajanların birlikte kullanımı, ayrı preparatlar halinde olabileceği gibi (konkomitant kullanım), birden fazla ajanın bir arada bulunduğu kombine preparatlar da tercih edilebilmektedir.

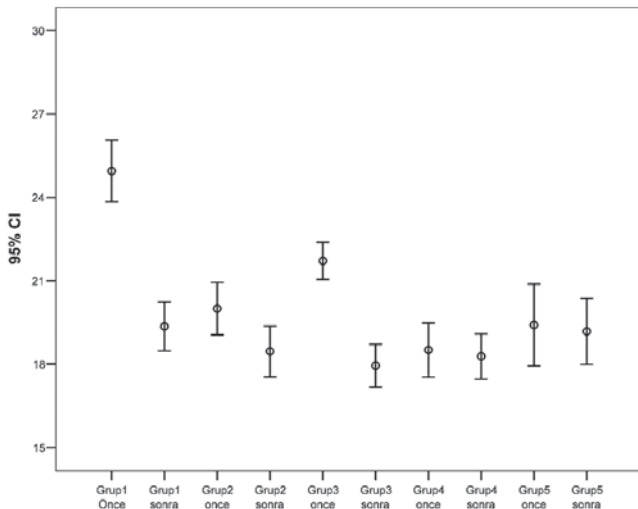
Kombine preparatların konkomitant tedaviye göre bir takım avantajları bulunmaktadır. Daha basit bir tedavi ile hasta uyumunun artmasına ilaveten, yaşam kalitesinin daha az etkilenmesi, sınırlı bir hacmi olan konjunktival keseden ilaç eliminasyonunun minimal olması, oküler yüzeylerin daha az koruyucu madde ile temas etmesi, toplam tedavi maliyetinin azalması gibi üstünlüklerinden dolayı, kombine preparatların kullanımını giderek yaygınlaştırmaktadır. Avrupa'da yapılan bir çalışmada, glokom hastalarının %40'nın tedavilerinin kombine preparatlar içerdiği rapor edilmektedir.<sup>2</sup>

Bir arada kullanılan ajanların farklı etki mekanizmalarına sahip olmaları daha yüksek oküler hipotansif etki sağlamaktadır. Uveaskleral dışı akımın artmasını sağlayan latanoprost ile aköz hümor salınımı azaltan timololün etkilerinin aditive olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur.<sup>3-6</sup>

Latanoprost Timolol Sabit Kombinasyonu (LTSK) 2005 yılından bu yana ülkemizde kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda, yaklaşık iki yıldır kliniğimizde kullandığımız bu kombinasyon preparatı ile elde ettiğimiz sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

S.B. Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. göz kliniği glokom biriminde, primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı konulup Ekim 2005- Ekim 2007 tarihleri arasında ilk ilaç olarak LTSK (Xalacom®- Pfizer) başlanan



**Grafik 1:** Tedavi gruplarında LTSK öncesi kullanılan tedaviyle ve LTSK'na geçildikten sonraki ortalama GİB değerlerinin error bar grafiğinde görünümü.

gözler ile, daha önce timolol maleat ve latanoprosttan (Xalatan®-Pfizer) birisi veya her ikisini ya da bir başka kombine preparat olan timolol maleat-dorzolamid sabit kombinasyonu (TDSK) (Cosopt®- Merck Sharp & Dohme) kullanılırken LTSK ile değişiklik yapılan gözlere ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Olgulara ait demografik özellikler, geçirilmiş cerrahilere ait bilgiler, Snellen eşeli ile tespit edilen görme keskinlik düzeyleri, merkezi kornea kalınlığı (MKK) ölçümleri, "cup disk" oranları (C/D) kaydedildi. Eğer olgunun iki gözüne de LTSK başlanmış ise her iki göze ait bilgiler ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Olgular LTSK başlanmadan önce almakta oldukları tedaviye göre beş gruba ayrıldı. Daha önce herhangi bir oküler hipotansif tedavi almayan olgular Grup 1, tedavi olarak latanoprost kullananlar Grup 2, timolol maleat kullananlar Grup 3, latanoprost ve timolol maleat birlikte kullananlar Grup 4 ve TDSK kullananlar Grup 5 olarak sınıflandırıldı. Bu ilaçlar dışında başka bir ilaç kombinasyonu kullananlar ve LTSK'na geçilirken diğer ajanların da aynı anda başlandığı olgularla, kayıtlarında eksiklik bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların kayıtlarından LTSK tedavisi öncesi GİB düzeyi ve LTSK'na geçildikten sonra 3. aydaki GİB düzeyleri kaydedildi. Her iki GİB değeri arasındaki farkın sayısal değeri ve bunun tedavi öncesi GİB değerine yüzdesel oranı hesaplandı. GİB'da artış olmuşsa fark (-) olarak ifade edildi. LTSK tedavisinin ne kadar süre devam ettirildiği, eğer tedavi değiştirilmiş ise yapılan değişikliğin şekline ait bilgiler (medikal veya cerrahi) kaydedildi. Tedavisine medikal olarak devam edilen olguların ilaç değişikliğine verdikleri cevap açısından, 3 ay sonraki GİB düzeyleri incelendi. Her bir grup içerisindeki LTSK tedavisi öncesinde ve sonrasındaki GİB değerleri SPSS 13.0 programı yardımıyla eşleştirilmiş t- testi ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Ortalama yaşı  $63.6 \pm 10.9$  (43-88) olan, 169 erkek (%49.3) 174 kadın (%50.7) toplam 343 olgunun 591 gözüne ait kayıtlar değerlendirildi. Bu gözlerden 30'unun trabekülektomi, 40'nun katarakt ameliyatı, 13'ünün trabekülektomi ve katarakt ameliyatı olmak üzere toplam 83'nün operasyon öyküsü mevcuttu.

Görme keskinlikleri 7 gözde (%1.2) el hareketleri, 35 gözde (%5.9) parmak sayma, 147 gözde (%24.8) 0.1-0.5, 215 gözde (%36.4) 0.6-0.9 arasındayken, 187 gözde (%31.6) 10/10 olarak tespit edildi. Ortalama MKK  $541.5 \pm 26.6 \mu\text{m}$  (423-620  $\mu\text{m}$ ), ortalama C/D oranı ise  $0.53 \pm 0.21$  (0.3-1.0) idi (Tablo 1). İncelediğimiz 591 gözün LTSK öncesi ortalama GİB'i  $21.07 \text{ mmHg} \pm 3.87$  (13-34 mmHg) iken, bu değer LTSK sonrası  $18.4 \pm 2.8$  mmHg (12-29 mmHg) olarak bulundu. LTSK tedavisine başlandıktan sonra ortalama  $11.6 \pm 4.4$  ay (3-18 ay) olan takip süresi içerisinde 17'si ilaca bağlı yan etkilerden, 162'si ise ilave GİB düşüş ihtiyacından toplam 179 gözde (%30.2) tedavi değişikliği (ilaç değişimi, ilavesi veya cerrahi girişim) yapılması gerekti.

İncelediğimiz gözlerden 105'i (%17.8) LTSK başlanmadan önce herhangi bir tedavi almamaktaydı (Grup 1). 222 göze (%37.6) latanoprost gece yattarken (Grup 2), 39 göze (%6.6) timolol maleat sabah ve akşam (Grup 3), 165 göze (%27.9) latanoprost (1x1) ve timolol maleat

**Tablo 1:** Olgularımıza ait demografik özellikler ve oftalmolojik muayene bulguları.

Ortalama Yaş (yıl)		63.6±10.9 (43-88)
Cinsiyet (K/E)		174/169
Merkezi Kornea Kalınlığı (µm)		541.47±26.6 (423-620)
	0.1 altı	42 göz
	0.1-0.5	147 göz
Görme Keskinliği	0.5 ve üzeri	402 göz
Ortalama C/D oranı		0.53± 0.21 (0.3-1.0)
	Katarakt Ameliyatı	40 göz
	Trabekülektomi	30 göz
Geçirilen operasyon	Katarakt+Glokom ameliyatı	13 göz

**Tablo 2:** LTSK tedavi başlanmadan önce ve sonra GİB değerleri ve değişim miktarları.

Tedavi Grupları	LTSK öncesi GİB	LTSK sonrası GİB	Fark (mmHg)	Değişim (%)
Grup 1 (n=105)	25.5±3.8 (17-34)	19.1±2.9 (12-25)	6.5±2.9 (0-13)	%24.8±10.3 (0-42)
Grup 2 (n=222)	20.6±2.8 (15-34)	18.3±2.3 (14-28)	2.3±1.8 (-2-7)	%10.7±7.9 (-11-27)
Grup 3 (n=39)	21.7±2.1 (18-25)	17.9±2.4 (13-21)	3.8±2.2 (1-8)	%17.1±9.7 (4.5-32)
Grup 4 (n=165)	19.5±3.2 (14-30)	18.9±2.8 (15-30)	0.7±1.1 (-2-4)	%2.9±5.6 (-14.2-16)
Grup 5 (n=60)	18.6±4.1 (13-30)	18.6±3.4 (14-28)	0.0±1.56 (-2-2)	-%1.1±8.9 (-15-11.7)

(2x1) birlikte (Grup 4), 60 göze (%10.2) TDSK sabah ve akşam (Grup 5) olarak kullanılmaktaydı.

Grup 1'deki 59 olgunun 105 gözünde tedavisiz ortalama GİB 25.5±3.8 mmHg (17-34 mmHg) iken, LTSK tedavisi sonrası 19.1±2.9 mmHg (12-25 mmHg) olarak bulundu. (p<0.0001) Tedavi öncesi ve sonrası GİB'ları arasındaki fark 6.5±2.9 mmHg (0-13 mmHg); düşüşün yüzdesel oranı %24.8±10.3 (%0-42) idi (Tablo 2). Bu gözlerden takip süresi (10.5±3.7 ay) içinde, 32'si (%30.5) hedef GİB değerlerine ulaşamaması, 6'sı (%5.7) ilaca bağlı istenmeyen yan etkiler nedenleriyle olmak üzere, toplam 38 gözde (%36.2) tedavi değişikliğine (ilacı değiştirme veya ilaç ilavesi) gerek duyulduğu görüldü. Yapılan değişikliklerle ortalama 2.4±1.6 mmHg (-2-4 mmHg) GİB düşüşü elde edildiği belirlendi (Tablo 3). Grup 2'deki 127 olgunun 222 gözünde latanoprost monoterapisi ile 20.6±2.8 mmHg (15-34 mmHg) olan ortalama GİB, LTSK tedavisi sonrası 18.3±2.3 mmHg (14-28 mmHg) olarak bulundu (p<0.0001). Elde edilen düşüş miktarı 2.3±1.8 mmHg (-2-7 mmHg) ve yüzdesi %10.7±7.9 (%-11-27) idi (Tablo 2). Ortalama 12.6±3.5 aylık takip süresi içinde 51 gözde (%23) ilave GİB düşüşü için, 4 gözde ise (%1.8) ilaç intoleransına bağlı ilaç değişimi yapıldığı belirlendi. İlaç değişimi veya ilavesi sonrası ortalama 2.1±2.1 mmHg (-3-3 mmHg) GİB düşüşü elde edildiği görüldü (Tablo 3).

Grup 3'teki 22 olgunun 39 gözünün timolol tedavisi altında 21.7±2.1 mmHg (18-25 mmHg) olan ortalama GİB, LTSK tedavisine geçildiğinde 17.9±2.4 mmHg (13-21) olarak bulundu (p<0.0001). İki tedavi arasındaki fark 3.8±2.2 mmHg (1-8 mmHg); bu farkın yüzdesel oranı %17.1±9.7 (%4.5-32) idi (Tablo 2). Bu gözlerin

4'üne (%10.3) hedef GİB'na ulaşılması amacı ile ilaç değişimi veya ilavesi, 2'sine (%5.1) ise LTSK'na intolerans nedeniyle ilaç değişimi yapıldığı görüldü. Tedavi protokolü değiştirilen gözlerde LTSK tedavisi ile 21.0±0 mmHg olan ortalama GİB, değişiklik sonrası 21.0±1.7 mmHg (17-23 mmHg) olarak bulundu.

Grup 4'teki 98 olgunun 76'sında (%77.5) kullanım kolaylığı ile tedaviye uyumun artırılması; 22'sinde (%22.5) ise GİB'nin daha iyi kontrolü amacıyla LTSK'na geçildiği tespit edildi. Bu gruptaki 165 gözün almakta oldukları tedavi ile ortalama GİB'ı 19.5±3.2 mmHg (14-30 mmHg) olarak bulundu. LTSK sonrası ise bu değer 18.9±2.8 mmHg (15-30 mmHg) idi (p=0.01). Aradaki fark 0.7±1.1 mmHg (-2-4 mmHg), farkın yüzdesel oranı %2.9±5.6 (%-14.2-16) olarak hesaplandı (Tablo 2). Bu gruptaki 55 gözde (%33.3) tedavi değişikliği gerekli görüldü. Bu gözlerden 19'una trabekülektomi uygulandı. Medikal tedavide değişiklik yapılan 36 gözde LTSK ile 19.5±4.3 mmHg (17-27 mmHg) olan ortalama GİB, yapılan tedavi değişikliği sonrası 17.8±2.9 mmHg (15-25 mmHg) olarak tespit edildi (Tablo 3).

Grup 5'deki 47 olgunun 60 gözünde, almakta oldukları TDSK ile ortalama GİB'ı 18.6±4.1 mmHg (13-30 mmHg) idi. LTSK tedavisine geçildikten sonra ortalama GİB 18.6±3.4 mmHg (14-28 mmHg) olarak bulundu (p=1.00). İki ilaç arasındaki GİB değerleri arasındaki farkın miktarı 0.00±1.56 mmHg (-2-2 mmHg), yüzdesel oranı %-1.1±8.9 (%-15-11.7) idi (Tablo 2). Bu gruptaki 21 gözde (%35) ilaç değişimi veya ilavesi yapılması gerekli görüldü. 4 gözde (%6.6) ise cerrahi tedaviye (trabekülektomi) başvuruldu. Medikal tedavisi değiştirilerek takip edilen gözlerin LTSK ile 19.3±2.4 mmHg (18-25

**Tablo 3:** Gruplara göre LTKS değiştirilen gözlerde tedavi değişikliğine ait bilgiler.

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
LTKS değiştirilen göz oranı (%)		36.2	24.8	15.4	33.3	41.7
LTKS ile GİB (mmHg)		21.7	19.4	21	19.5	19.3
Değişiklik sonrası seçilen tedavi (%)	Medikal	36.2	24.8	15.4	21.8	35.1
	Cerrahi	0	0	0	11.5	6.6
Medikal tedavi değişim sonrası GİB (mmHg)		19.3	17.3	21	17.8	17.2

mmHg) olan ortalama GİB, değişim sonrası  $17.2 \pm 1.9$  mmHg (14-23) olarak tespit edildi (Tablo 3).

Tüm tedavi gruplarında LTKS tedavisi öncesi ve sonrası ortalama GİB değerleri grafikte görülmektedir.

### TARTIŞMA

Bu çalışmayla, LTKS'nun etkinliğinin ortaya konulması amacıyla, tedavi almayan olgulardan bu kombinasyonla tedaviye başlananların yanı sıra, latanoprost ve timololden birini veya her ikisini kullananlar ve TDSK'nu kullanırken LTKS'una geçilenlerdeki GİB değişimleri retrospektif incelendi. Günümüzde, glokom olgularında GİB'nın düşürülmesi amacıyla öncelikle medikal tedavi tercih edilmektedir. Monoterapi ile başlanan, ancak yeterli hipotansif etkinin sağlanamadığı olgularda, tedaviye farklı ajanlar ilave edilebilmektedir. Birden fazla ilacın göze damlatılması, ileri yaştaki glokom hastalarında tedavide karışıklıklara, aktif çalışma hayatı içinde olan gençlerde ise aksamalara yol açarak etkin bir GİB düşüşüne engel olabilmektedir. Ayrıca sınırlı bir hacmi olan konjunktival keseye yakın zaman aralıkları ile damlatılan ilaçların bir kısmı gözden akmakta, böylelikle hedef dokudaki etken madde konsantrasyonu istenilen düzeyin altında kalabilmektedir. Birden fazla damlanın göze uygulanması uzun dönemde prezervan maddelere bağlı oküler toksisitenin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilmektedir. Tüm bunların yanı sıra, artmış tedavi maliyetini de unutmamak gerekir. Kombine antiglokomatöz preparatlar, birden fazla ilaç kullanımındaki bu dezavantajları ortadan kaldırmak amacıyla geliştirilmişlerdir ve giderek kendilerine geniş bir kullanım alanı bulmaktadırlar.

Birbirleriyle kombine edilecek ajanların, farklı mekanizmalar ile GİB'nı düşürmeleri aditif etkinin yüksek olmasına yardımcı olmaktadır. Uveaskleral dışa akımı artırarak GİB'nı düşüren prostaglandin analogları ile aköz humor salınımını azaltan beta blokörlerin birbirlerine aditif etki gösterdikleri ortaya konmuştur.<sup>2-7</sup> Dolayısıyla bu iki ajanın aynı damlalık içinde birleştirilmesi uygun bir kombinasyon olarak görünmektedir.

Günde bir kez damlatılması önerilen LTKS'nun günün hangi zaman diliminde damlatılacağı sorusu gündeme gelmektedir. Zira latanoprost gece uygulamalarında sabahkilere göre daha iyi bir oküler hipotansif etki sağlamaktadır.<sup>8,9</sup> Buna karşın gündüz aköz humor üretimi geceye göre iki kat fazla olduğundan, sabah damlatılan beta blokörlerin daha etkin bir GİB düşüşüne neden olduğu rapor edilmektedir.<sup>10,11</sup> Klinik uygulamamız LTKS'nun gece saatlerinde damlatılması şeklindedir. LTKS tedavisine geçildiğinde ilk dört grup için istatistiksel

olarak anlamlı bir GİB düşüşü gözlemlendi. Hiç tedavi almayan gruptaki  $24.8 \pm 10.3$  oranındaki GİB düşüşü, ilacın oküler hipotansif etkinliği olarak değerlendirilebilir. İlacın sabah saatlerinde damlatıldığı bir çalışmada, LTKS ile plasebo arasında ki GİB farkı  $4.7 \pm 0.4$  mmHg olarak bulunmuş ve bu farkın gündüz saatlerinde daha belirgin olduğu tespit edilmiştir.<sup>12</sup> LTKS'nunda farklı konsantrasyonlardaki etken maddelerin etkinliğini araştıran bir çalışmada, ilacın şu an klinik kullanımdaki konsantrasyonunda ortalama GİB düşüşü, başlangıca göre  $6.1 \pm 0.4$  mmHg (%25) olarak bulunmuştur.<sup>13</sup> Bir kez damlatılan LTKS ile maksimum GİB düşüşününün 6.4 saat sonra  $12.4 \pm 2.8$  mmHg olarak tespit edildiği; düşüş miktarlarının damladan 24 saat sonra 9.8 mmHg, 48 saat sonra da 5.7 mmHg olduğu rapor edilmektedir.<sup>14</sup>

LTKS, latanoprostta göre günün tüm zaman dilimlerinde değişik miktarlarda (akşam 1.5 mmHg, sabah 2.9 mmHg) üstün bulunmuştur.<sup>15</sup> Çok merkezli bir çalışmada, LTKS'nun latanoprosttan 1.2 mmHg daha fazla GİB'nı düşürdüğü rapor edilmektedir.<sup>16</sup> Üç yüz elli hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise LTKS'nuna geçilenlerde, latanoprost ile devam edilenlerden 1.9 mmHg daha düşük GİB değerleri elde edildiği belirtilmektedir.<sup>17</sup> Çok merkezli, randomize, prospektif çift kör bir çalışma sonucunda, LTKS latanoprostta göre 1.1 mmHg daha etkili bulunmuştur.<sup>18</sup> Biz, latanoprosttan LTKS'na geçilen gözlerde, yukarıdaki çalışmalardan daha yüksek miktarda GİB düşüşü tespit ettik.

Çalışma gruplarımız içerisinde, LTKS tedavisine geçilmesiyle oluşan ikinci en büyük GİB düşüşü timolol grubunda görüldü. Bucci ve ark. timolol maleat almakta olan hastalara latanoprost ilave edilmesiyle 6.1 mmHg (%28) GİB düşüşü elde etmişlerdir.<sup>4</sup> Yapılan çalışmalarda, timolol maleata ilave edilen latanoprostun GİB'nda yaklaşık 6-7 mmHg (%25-32) düşüş sağladığı rapor edilmektedir.<sup>19,20</sup> Sabit kombinasyonla elde ettiğimiz düşüşün bu çalışmalardaki değerlerden daha az olmasını, konkomitant tedavide iki kez damlatılan timolol maleatın, LTKS ile günde bir kez damlatılmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Zira LTKS'nun timolole göre 1.9 ile 3.5 mmHg daha fazla GİB düşürdüğünü rapor eden çalışmalar mevcuttur.<sup>16,18</sup> Yapılan bir meta-analize göre timololden LTKS tedavisine geçildiğinde, ortalama %13.4'lük ilave bir düşüş elde edilmektedir.<sup>21</sup>

Latanoprost ve timololu birlikte kullanırken LTKS'na geçilen olgularda  $0.65 \pm 1.1$  mmHg (%2.88  $\pm$  5.59) ilave bir düşüş elde edildiği görüldü. Oküler hipotansif etkileri aditif olan latanoprost ve timololün kombine edilmesi ile etken maddelerin emiliminde azalma olmadığı rapor

edilmektedir.<sup>22</sup> LTSK'nun sabah saatlerinde damlatılmasıyla elde edilen GİB düşüşü, latanoprost ve timololün konkamitant kullanımına göre 1.1 mmHg daha az bulunurken,<sup>23</sup> LTSK'nun akşam saatlerinde damlatıldığı başka bir çalışmada iki tedavi arasındaki fark 0.3 mmHg LTSK aleyhine tespit edilmiştir.<sup>24</sup> Biz çalışmamızda LTSK ile daha etkin GİB kontrolü sağlanmasını, hasta grubumuzun iki tedavi şekline göre basit olana sağladığı daha iyi uyum sayesinde olduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizde yaygın olarak kullanılan diğer bir kombine preparat olan TDSK'nu kullanırken, daha etkin GİB kontrolü, ilaca karşı intolerans gelişmesi, tedaviye olan uyumun artırılması gibi sebeplerle LTSK'na geçilen olgularda her iki tedavi ile eşit GİB değerleri elde edildiği görüldü. Yapılan çalışmalarda, latanoprost monoterapisinin TDSK ile eşit etkinliğe sahip olduğu bildirilmektedir.<sup>25,26</sup> Petounis ve ark. timolole ilave edilen latanoprostun dorzolamiden daha etkili olduğunu rapor etmektedir.<sup>20</sup> Bunun yanı sıra randomize klinik çalışmaları inceleyen bir meta-analizde, timolole ilave edilen dorzolamid ortalama 3.9-4.9 mmHg GİB düşüşü sağlarken, latanoprost için bu değer 3-6 mmHg olarak bulunmuştur.<sup>21</sup> Bu çalışmalarda, latanoprost ve dorzolamid ile birlikte kullanılan timolol, TDSK'nda olduğu gibi günde iki kez damlatılırken, LTSK ile günde bir kez kullanılmaktadır. LTSK'nun hipotansif etkinliğini TDSK'ndan daha yüksek bulmamızı bu farklılığa bağlamak mümkündür. Bununla birlikte, LTSK ile elde edilen GİB düşüşünün, TDSK ile elde edilenden yaklaşık 1 mmHg daha fazla olduğu bildirilmektedir.<sup>27</sup>

Çalışmamız, retrospektif araştırmalara ait dezavantajların yanı sıra, tedavide başarı kriteri olarak sadece GİB düşüşünün ele alınması yönüyle de eksiktir. Bir ilacın glaukom tedavisindeki etkinliğinin belirlenmesi, uzun dönemli, prospektif, GİB düşüşü yanı sıra optik sinir fonksiyonlarının da takip edildiği incelemelerle mümkündür. Bu gerçekler göz önünde bulundurularak, çalışmamız sonucunda, LTSK'nun kombine preparatlara özgü avantajların yanı sıra, glaukom tedavisinde etkin bir GİB düşüşü sağladığı, ayrıca düşük yan etki oranı sayesinde hasta uyumunu artırdığı sonucuna gidildi.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

- 1) Lee PS, Gagliuso DJ, Serie JB: Medical therapy for glaucoma. In Choplin NT: Atlas of Glaucoma. Informa UK Ltd London. 2007;221-238.
- 2) Kobelt-Nguyen G, Gerdtham UG, Alm A.: Costs of treating primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a retrospective, observational two-year chart review of newly diagnosed patients in Sweden and the United States. J Glaucoma. 1998; 7:95-104.
- 3) Alm A, Widengård I, Kjellgren D, et al.: Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. Br J Ophthalmol. 1995;79:12-16.
- 4) Bucci MG and the Italian Latanoprost Study Group: Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. J Glaucoma. 1999;8:24-30.
- 5) Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF.: Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F2. analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. Br J Ophthalmol. 1994;78:899-902.
- 6) Dündar SO, Ünsal AlA, Özkan SB, ve ark.: Monoterapi ve kombine antiglokomatöz tedavide latanoprostun yeri. MN Oftalmol. 2004;11:275-276.
- 7) Arıcı MK, Topaklara A, Güler C, ve ark.: Latanoprost ve betaxolol kombinasyonunun göziçi basıncı üzerine kısa süreli etkisinin incelenmesi. MN Oftalmol. 1999;6:123-126.
- 8) Elgin U, İlhan B, Batman A, ve ark.: Primer açık açılı glaukomda akşam veya sabah tek doz uygulanan latanoprostun göziçi basıncına etkisinin timolol maleat ile karşılaştırılması. T Oft Gaz. 2003; 33:260-264
- 9) Alm A, Stjernschantz J.: Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening and morning. A comparison with timolol. Ophthalmology. 1995; 102:1743-1752.
- 10) Reiss GR, Lee DA, Topper JE, et al.: Aqueous humor flow during sleep. Invest Ophthalmol Vis Sci.1984;25:776-778.
- 11) McCannel CA, Heinrich SR, Brubaker RF: Acetazolamide but not timolol lowers aqueous humor flow in sleeping humans. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1992;30:518-520.
- 12) Larsson L.: Effect on intraocular pressure during 24 hours after repeated administration of the fixed combination of Latanoprost 0.005% and Timolol 0.5% in patients with ocular hypertension. J Glaucoma. 2001;10:109-114.
- 13) Diestelhorst M, Almegard B.: Comparison of two fixed combinations of latanoprost and timolol in open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1998;236:577-581.
- 14) Lill-Inger Larsson: 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.
- 15) Konstas AGP, Boboridis K, Tzetzis D, et al.: Twenty four-hour control with latanoprost- timolol-fixed combination therapy vs latanoprost therapy. Arch Ophthalmol. 2005;123:898-902.
- 16) Pfeiffer N.: A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2002;240:893-899.
- 17) Olander K, Zimmerman TJ, Dowries N, et al.: Switching from latanoprost to fixed-combination latanoprost- timolol: A 21-day, randomized, double-masked, active-control study in patients with glaucoma and ocular hypertension. Clin Ther. 2004;26:1619-1629.
- 18) Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, et al.: Latanoprost and timolol combination therapy vs. monotherapy. Arch Ophthalmol. 2002;120:915-922.
- 19) Bron AM, Denis P, Nordmann JP, et al.: Additive IOP-reducing effect of latanoprost in patients insufficiently controlled on timolol. Acta Ophthalmol Scand. 2001;79:289-293.
- 20) Petounis A, Mylopoulos N, Kandarakis A, et al.: Comparison of the additive intraocular pressure lowering effect of latanoprost and dorzolamide when added to timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: A randomized, open-label, multicenter study in Greece. J of Glaucoma. 2001; 10:316-324.
- 21) Webers CA, van der Valk R, Schouten J, et al.: Intraocular pressure lowering effect of adding dorzolamide or latanoprost to timolol. A Meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology. 2007;114:40-46.
- 22) Higginbotham EJ, Diestelhorst M, Pfeiffer N, et al.: The efficacy and safety of unfixed and fixed combinations of latanoprost and other antiglaucoma medications. Surv Ophthalmol. 2002;47: 133-140.
- 23) Diestelhorst M, Larsson L-I.: A 12 week study comparing the fixed combination of latanoprost and timolol with the concomitant use of the individual components in patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2004;88:199-203.
- 24) Diestelhorst M, Larsson L.: A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. Ophthalmology. 2006;113:70-76.
- 25) Fechtner RD, Airaksinen PJ, Getson AJ, et al.: Efficacy and tolerability of the dorzolamide 2%-timolol 0.5% combination (COSOPT) versus latanoprost 0.005% (XALATAN) in the treatment of ocular hypertension or glaucoma: results from two randomized clinical trials. Acta Ophthalmol Scand. 2005;82:42-48.
- 26) Emmerich KH.: Comparison of latanoprost monotherapy to dorzolamide combined with timolol in patients with glaucoma and ocular hypertension. A 3-month randomized study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2000;238:3-7.
- 27) Shin DH, Feldman RM, Sheu WP.: Efficacy and safety of the fixed combinations Latanoprost/Timolol versus Dorzolamide/Timolol in patients with elevated intraocular pressure. Ophthalmology. 2004;111:276-282.