

# Prostaglandin Grubu Antiglomatöz İlaç Kullanımının Maküler Kalınlık Üzerine Etkisi\*

The Effect on Macular Thickness of Prostaglandin Group Eye Drops for Glaucoma

Selçuk BOYRAZ<sup>1</sup>, Nurşen ARITÜRK<sup>2</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

## ÖZ

**Amaç:** Antiglomatöz tedavide prostaglandin grubu ilaç kullanımının maküler kalınlık üzerine etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada kliniğimizde glom tanısı ile takip edilmekte olan en az 3 yıl prostaglandin grubu antiglomatoz ilaç kullanan 15 hastanın 30 gözü (Grup 1), en az 3 yıl diğer grup antiglomatoz ilaçları kullanan 15 hastanın 30 gözü (Grup 2) ve benzer yaş grubunda glomu olmayan 15 sağlıklı bireyin 30 gözü (Grup 3) kontrol grubu olarak alındı. Hastaların tümüne Optik koherens tomografi (OKT) ile foveal kalınlık, foveal volüm ve total maküler volüm analizi yapıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Prostaglandin grubu antiglomatoz ilaç kullanan grupta foveal kalınlık ortalama  $204.67 \pm 3.08 \mu\text{m}$ , prostaglandin dışı antiglomatoz kullanan grupta  $187.57 \pm 3.24 \mu\text{m}$  kontrol grubunda ise  $191.70 \pm 4.15 \mu\text{m}$  olarak tesbit edildi. Ortalama foveal kalınlık grup 1 de, istatistiksel olarak anlamlı derecede, grup 2 ve grup 3 den daha fazla saptandı ( $p < 0.05$ ). Foveal volüm, grup 1 de  $0.1657 \pm 0.02$ ; grup 2 de  $0.14737 \pm 0.02$  ve grup 3 de  $0.14993 \pm 0.03$  idi ve grup 1 de foveal volüm diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek tesbit edildi ( $p < 0.05$ ). Total maküler volüm ise grup 1,2 ve 3 de sırasıyla  $6.78933 \pm 0.115$ ,  $6.56417 \pm 0.64$  ve  $6.88310 \pm 0.102$  olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Sonuç:** Uzun süre prostaglandin grubu ilaç kullanımı, foveal kalınlık ve foveal volümde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle, kronik bir optik nöropati olan glomda, hastaların klinik izlemlerinde foveal kalınlık ve foveal volüm değişikliği de gözönüne alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Glom, prostoglandinler, antiglomatoz ajanlar, foveal kalınlık, optik koherens tomografi.

## ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the effect on macular thickness of usage of prostaglandin group eye drops for glaucoma.

**Materials and Methods:** Thirty eyes of 15 glaucoma patients who were taking prostaglandin group antiglaucomatous drops for at least 3 years (group 1), 30 eyes of 15 glaucoma patients who were taking another group antiglaucomatous drops for at least 3 years (group 2), and 30 eyes of 15 healthy subjects of similar age (group 3) were included in this study. The maculae were evaluated by OCT, and foveal volume, foveal thickness, and total macular volume were analyzed and compared for all patients.

**Results:** The mean foveal thickness in groups 1, 2, and 3 was  $204.67 \pm 3.08 \mu\text{m}$ ,  $187.57 \pm 3.24 \mu\text{m}$ , and  $191.70 \pm 4.15 \mu\text{m}$ , respectively. Foveal thickness was significantly greater in group 1 than in groups 2 and 3. The foveal volume in groups 1, 2, and 3 was  $0.1657 \pm 0.02$ ,  $0.14737 \pm 0.02$ , and  $0.14993 \pm 0.03$ , respectively. Foveal volume was significantly greater in group 1 than in groups 2 and 3 ( $p < 0.05$ ). Total macular volumes in groups 1, 2, and 3 were  $6.78933 \pm 0.115$ ,  $6.56417 \pm 0.64$ , and  $6.88310 \pm 0.102$ , respectively, and the differences between the groups were not significant ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** Long-term use of prostaglandin eye drops resulted in increased foveal thickness and foveal volume in glaucoma patients. Glaucoma is a chronic optic neuropathy; for this reason, foveal thickness and foveal volume should be taken into consideration in the clinical follow up of glaucoma patients.

**Key Words:** Glaucoma, prostoglandins, antiglaucomatous agents, foveal thickness, optical coherence tomography.

Glo-Kat 2010;5:75-78

Geliş Tarihi : 02/02/2010

Kabul Tarihi : 23/03/2010

Received : February 02, 2010

Accepted : March 23, 2010

\* Bu çalışma 43.TOD Ulusal Oftalmoloji Kongresinde (Kasım 2009, Antalya) poster olarak sunulmuştur.

1- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Samsun, Asist. Dr.  
2- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Samsun, Prof. Dr.

1- M.D., Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Samsun/TURKEY  
BOYRAZ S.,

2- M.D. Professor, Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Samsun/TURKEY  
ARITURK N., nurshenariturk@hotmail.com

**Correspondence:** M.D. Professor, Nurşen ARITÜRK  
Ondokuz Mayıs University School of Medicine, Department of Ophthalmology, Samsun/TURKEY

## GİRİŞ

Glokom kalıcı görme kaybına sebep olan kronik progressif nitelikte bir optik nöropati olup göziçi basıncı, glomatöz hasarın oluşumunda kontrol edilebilir başlıca risk faktörüdür. GİB kontrolünde topikal antiglokomatöz ilaçlar birinci basamak tedavi yöntemi olarak önemini sürdürmektedir. Günümüzde, topikal antiglokomatöz ilaçlar içinde en çok tercih edilen ilaç grubu beta blokerlerin yerini, prostaglandin analogları almıştır. Prostaglandin analogları ve prostamidler, aköz hümörün uveaskleral yol ve trabeküler ağ yoluyla dışı akımını artırarak göz içi basıncını düşürürler.<sup>1-3</sup> Prostaglandin grubu antiglokomatöz damlalar afak ve psödoafak olgularda maküler ödeme, üveit ve herpetik keratit olgularında aktivasyona neden olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>4,5</sup> Fakat uzun süreli kullanımlarda makula üzerine etkisi henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Maküler ödem görme kaybının sık görülen nedenlerinden biridir. Genelde kan retina bariyerinin harabiyeti sonucu oluşan retina içinde anormal sıvı birikimi ve beraberinde retinal kalınlıkta artış ile karakterizedir. Bu oluşum diyabetik retinopati, retinal ven oklüzyonu, üveitler ve diğer oküler hastalıklarda görülebilir.<sup>6</sup> Katarakt cerrahisi sonrasında görülen kistoid makula ödeminde makula kalınlığının görme kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>7</sup> Optik koherens tomografi kistoid boşlukların ayrıntılı görüntülenmesinde, retina kalınlığının ölçümünde, hastalığın takibinde ve tedaviye cevabı değerlendirilmede oldukça yararlıdır.

Çalışmamızda uzun süreli prostaglandin analogu antiglokomatöz kullanımının foveal kalınlık, foveal volüm ve total maküler volüm üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2009 ile 1 Haziran 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Birimine başvuran 55-80 yaş arası primer açık açılı glokom (PAAG) ve psödoexfoliatif glokom (PXG) tanılı ile takip edilen, en az 3 yıl prostaglandin analogu antiglokomatöz damla kullanan 15 hastanın 30 gözü (Grup 1), en az 3 yıl farklı grup antiglokomatöz ilaçları kullanan 15 hastanın 30 gözü (Grup 2) ve benzer yaş grubunda glokomu olmayan 15 sağlıklı

bireyin 30 gözü (Grup 3) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Diyabetik retinopati, retinal vasküler hastalık gibi retinal hastalıkları olan, üveit, korneal patolojisi olan ve önceden göz cerrahisi geçirmiş olgular çalışma haricinde tutuldu. 1. gruptaki prostaglandin analogu kullanan hastalar latanoprost, bimatoprost ve travoprost'dan birini kullanıyordu. 2. gruptaki hastalar karbonik anhidraz inhibitörleri, beta-blokerler ve alfa-adrenerjik agonistler'den birini veya ikisini birlikte kullanıyordu. 3. gruptaki olgular ise 55 yaşın üzerindeki ve presbiyopi dışında herhangi bir oküler hastalığı olmayan kişilerdi. 1. gruptaki hastaların hiçbiri diyabetik değildi. 2. gruptaki hastaların 4'ü 3. gruptaki hastaların ise 1'i diyabetikti. Hastalar kullandığı antiglokomatözler dışında herhangi bir topikal ilaç kullanmıyordu. Hastaların tümüne OKT (Stratus OCT, Zeiss, Dublin, CA USA) ile foveal kalınlık, foveal volüm ve total maküler volüm analizi yapıldı ve sonuçlar karşılaştırıldı. OKT çekimleri tek kişi tarafından yapıldı ve sinyal gücü 6 ve üzeri olan çekimler değerlendirilmeye alındı.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS for Windows 13.0 programında, tek yönlü varyans analizi testi kullanılarak analiz edildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

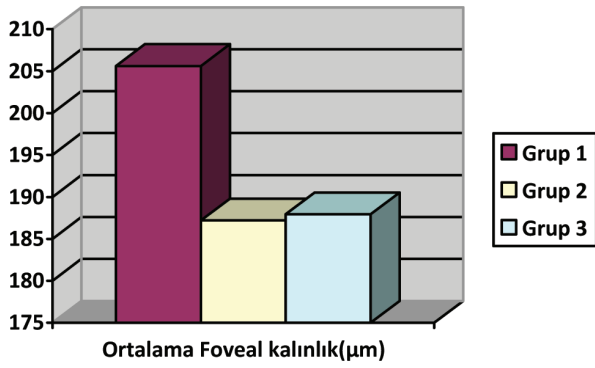
Çalışmaya alınan olguların her 3 grupta da, 5'i erkek, 10 u kadın olup, toplam 15'i erkek (%33), 30'u kadın (%66) idi. Hastaların ortalama yaşı 1. grupta  $59.87 \pm 5.98$ , 2. grupta  $64.4 \pm 6.33$ , 3. grupta ise  $57.2 \pm 3.25$  olup, tüm hastaların yaş ortalaması  $60.4 \pm 6.04$  idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Prostaglandin grubu ilaç kullanan olguların 11'i ü latanoprost, 3'ü travoprost ve 1'i bimatoprost kullanmaktaydı.

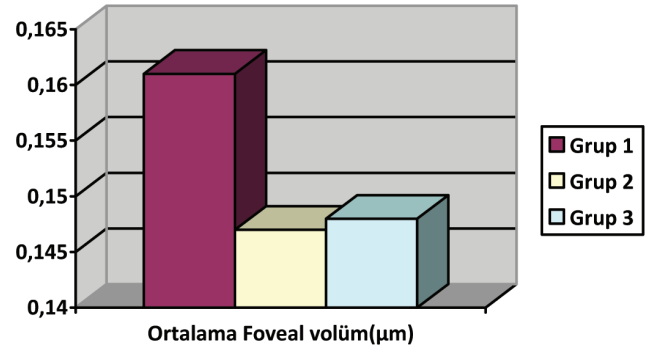
Prostaglandin grubu antiglokomatöz ilaç kullanan grupta foveal kalınlık ortalama  $204.67 \pm 3.08$   $\mu\text{m}$ , prostaglandin dışı antiglokomatöz kullanan grupta  $187.57 \pm 3.24$   $\mu\text{m}$  ve kontrol grubunda ise  $191.70 \pm 4.15$   $\mu\text{m}$  idi. Prostaglandin grubu ilaç kullananlarda ortalama foveal kalınlık, istatistiksel olarak anlamlı derecede prostaglandin dışı antiglokomatöz kullanan ve kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazlaydı ( $p < 0.05$ ),

**Tablo 1:** Grup 1 (Prostaglandin grubu antiglokomatöz ilaç kullanan grup)'de foveal kalınlık ortalaması, Grup 2 (prostaglandin dışı antiglokomatöz kullanan grup) ve Grup 3 (kontrol grubu)'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede belirgin olarak daha fazla olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ).

Gruplar	Ortalama Foveal kalınlık( $\mu\text{m}$ )	Standart Deviasyon( $\pm$ SD)	95% Confidence Interval	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Grup 1	204.67	3.08	193.970	213.497
Grup 2	187.57	3.24	178.170	197.697
Grup 3	191.70	4.15	185.703	205.230



Grafik 1: Ortalama foveal kalınlık değerlerinin gruplara göre dağılımı.



Grafik 2: Ortalama foveal volüm değerlerinin gruplara göre dağılımı.

**Tablo 2:** Ortalama foveal volüm grup 1’de (Prostaglandin grubu antiglokomatöz ilaç kullanan grup), grup 2 (prostaglandin dışı antiglokomatöz kullanan grup) ve grup 3 (kontrol grubu)’e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ).

Gruplar	Ortalama Foveal volüm	Standart Deviasyon ( $\pm$ SD)	95% Confidence Interval	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Grup 1	0.165	0.002	0.153	0.170
Grup 2	0.147	0.002	0.139	0.155
Grup 3	0.149	0.003	0.139	0.156

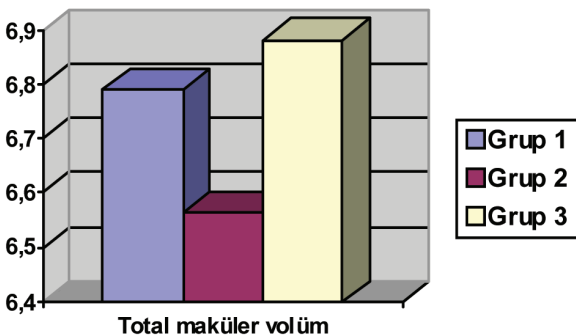
(Tablo 1, Grafik 1). Foveal volüm grup 1 de  $0.1657 \pm 0.02$ ; grup 2 de  $0.14737 \pm 0.02$  ve grup 3 de ise  $0.14993 \pm 0.03$  idi, ve grup 1 de foveal volüm diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artmıştı ( $p < 0.05$ ), (Tablo 2, Grafik 2). Total maküler volüm ise grup 1,2 ve 3 de sırasıyla  $6.78933 \pm 0.115$ ,  $6.56417 \pm 0.64$  ve  $6.88310 \pm 0.102$  idi ve grup 1 de grup 2 ye göre total maküler volüm artmıştı. Grup 3’de grup 1 ve 2 ye göre total maküler volüm daha fazla idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

## TARTIŞMA

Prostaglandinler araşidonikasitten köken alırlar.<sup>8</sup> Prostaglandinler trabekulum üzerinden aközün dışı akım miktarını değiştirmeden üveoskleral dışı akımı artırır. Bu özellikleri ile diğer antiglokomatözlerden farklılık gös-

terirler. Bu etkisi diğer antiglokomatöz ilaçların çoğuna ilave etki olarak katılabilir. Latanoprost 17 fenil -PGF $2\alpha$  ester analogudur, etkinlik ve etki profili açısından en iyisidir. Travoprost da diğer bir PGF $2\alpha$  ester analogudur. Bimatoprost ise prostamidin sentetik analogudur. Etki süreleri 24 saattir. Yan etkileri arasında yanma, batma (%25), yabancı cisim hissi (%33), konjonktival hiperemi (%36), kaşınma (%15) sulanma (%6), gözde ağrı (%13), iris pigmentasyonu (%11-23), kistoid maküla ödemi, nadiren optik disk ödemi sayılabilir.<sup>9,10</sup> Kistoid maküla ödemi insidansı afak ve psödo-fak hastalarda daha fazladır. Prostaglandinlerin makülada ödem oluşturma mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Ama prostaglandinlerin siklik adenozin monofosfat (cAMP) yoluyla kistoid maküler ödem indükleyebileceği belirtilmiştir.<sup>4</sup> Ayrıca prostaglandinlerin kan aköz bariyerini bozması ile kistoid maküler ödem arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür.

Özellikle anterior üveit, epiretinal membran, ven oklüzyonu, komplike katarakt cerrahileri, arka kapsül rüptürü, ön kamara intraoküler lens ve diabetes mellitus gibi bazı oküler ve sistemik hastalıkları olanlarda prostaglandinlerin kullanımının kistoid maküler ödem riskini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>11</sup> Ayyala ve ark.’ın yaptığı çalışmada afak ve psödo-fak hastalarda kistoid maküler ödem riskinin arttığı bildirilmiştir.<sup>4</sup> Ayrıca, Warwar ve ark.’ın yaptığı çalışmada latanoprost kullanımı ile üveitin %4.9, maküler ödem riskinin de %1.2 oranda arttığı gözlenmiştir.<sup>12</sup> Arcieri ve ark.’ın yaptığı başka bir çalışmaya göre de prostaglandin analoglarının kan aköz bariyerini bozduğu ve kistoid maküler ödem ve üveit riskini artırdığı gösterilmiştir. Üveit bimatoprost’da %12, travoprost’da



Grafik 3: Ortalama total maküler volüm değerlerinin gruplara göre dağılımı.

%12 ve latanoprost'da %13 oranında görülmüş; kistoid maküler ödem de latanoprost'da %27, bimatoprost'da %12 ve travoprost'da %6 oranında görülmüştür.<sup>11</sup> T. Baba ve ark'ın yaptığı bir çalışmada fakik idiyopatik juxtafoveal retinal telanjiektazili bir hastada latanoprost kullanımının maküler ödeme sebep olduğu bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Martin ve ark'ın yaptığı bir çalışmada 6 aylık bir izlem periyodu sonrası yapılan optik koherens tomografi analizinde ve laser flare fotometri, maküler kalınlık ve anterior üveit açısından timolol %0.05 ile bir prostamid olan bimatoprost %0.03 arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.<sup>14</sup> Chang ve ark.'ın yaptığı bir çalışmaya göre de üveit hastalarında oküler hipotansif olarak prostaglandin analogları yaklaşık 3 ay kadar kullanılmış, kan aköz bariyerinde bir değişikliğe sebep olmadığı görülmüş, kistoid maküler ödem oluşmadığı ve anterior üveit'de artışa sebep olmadığı gözlenmiştir.<sup>5</sup> Furuichi ve ark'ın yaptığı bir çalışmaya göre de 6 aylık izlem periyodu sonrası glokom hastalarında latanoprost kullanımının foveadaki retinal kalınlığı etkilemediği ve kistoid maküler ödem gibi retinal hastalıklara yol açmadığı ve kanoküler bariyerini bozmadığı gözlenmiştir. Ayrıca hastalarda görme keskinliği, fundus fotografisi ve oftalmoskopik bulgular açısından da herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır.<sup>15</sup> Yeom ve ark'ın yaptığı bir çalışmaya göre de bimatoprost %0.03 kullanımının 3 aylık tedavi periyodu sonrası maküler kalınlık ve volüm üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır. Ama yapılan çalışmada kullanım süresi oldukça kısa ve sadece 40 göz'de çalışılmıştır ve herhangi bir kontrol grubu ve karşılaştırma için sağlıklı kişi grubu alınmamıştır.<sup>16</sup>

Çalışmamızda 3 yıl ve üzeri prostaglandin analoglarının kullanıldığı hastalarda ortalama foveal kalınlık ve foveal volümde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış gözlenmiştir. Prostaglandinlerin inflamasyonu tetikleyici etkisi olduğu için subklinik enflamasyonu artırarak foveal ve maküler kalınlığı artırabileceği düşünülmüştür. Literatürdeki benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında, bu çalışmaların 3 ay veya 6 ay gibi kısa kullanım süreli yapıldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızın eksik yanı, retrospektif bir çalışma olması ve olgu sayısının az olmasıdır. Prospektif, uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, glokom hastalarında medikal tedavide kullanılan prostaglandin analoglarının makula üzerine etkisi ile ilgili literatürde birbiriyle çelişkili sonuç bildiren birçok farklı çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara dayanılarak, prostaglandin grubu antiglomatöz göz damlaları kullanan glokom hastalarının klinik takiplerinde, fovea ve makula değişikliklerine de dikkat edilmelidir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al.: Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black American. The Baltimore Eye Survey. 1991;109:1090-1095.
2. The AGIS Investigators.: The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): Am J Ophthalmol. 2000;130:429-440.
3. Kass MA, Heuer DK, Higginbotman EJ, et al.: The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120:701-713.
4. Ayyala R.S., Cruz D.A.: Cystoid Macular Edema Associated With Latanoprost in Aphakic and Pseudophakic Eyes. American J Ophthalmol. 1998;126:602-604.
5. Chang J H., McCluskey P., Missotten T., et al.: Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema. Br J Ophthalmol. 2008;92:916-921.
6. Chan A., Duker J.S., Ko T.H., et al.: Normal Macular Thickness Measurements in Healthy Eyes Using Stratus Optical Coherence Tomography. Arch Ophthalmol. 2006;124:193-198.
7. Sönmez P.A., Atmaca L., Özyol E.: Ön Segment Cerrahisi Sonrası Kistoid Makula Ödemi. Ret-Vit. 2007;15:71-75.
8. Gross R.L.: Current Medical Management of Glaucoma In: M.Yanoff and JS.Duker eds. 2th ed. Ophthalmology. St. Louis: Mosby; Chapter. 2004;233:1547-1548.
9. Kanski J.J.: The Glaucomas. In: Kanski J.J. Clinical Ophthalmology. A systemic approach, 6th.ed, London, Butterworth-Heinemann. 2007;13:424.
10. Lieberman MN, Drake NV.: Prostaglandines. In: Buckwalter W, (ed). Becker-Shaffers's Diagnosis and Therapy of Glaucoma. Mosby, St. Louis. 1999;498-507.
11. Arcieri E., Santana A., Rocha, et al.: Blood-Aqueous Barrier Changes After the Use of Prostaglandin Analogues in Patients With Pseudophakia and Aphakia. Arch Ophthalmol. 2005;123:186-192.
12. Warwar R.E., Bullock J.D., Ballal D.: Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use: Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. American J Ophthalmol. 1998;105:263-268.
13. Baba T., Nagayama M., Ohtsuki H., et al.: Macular Edema Associated with Latanoprost Use in a Patient with Idiopathic Juxtafoveal Retinal Telangiectasis. Jpn J Ophthalmol. 2008;52:67-74.
14. Martin E, Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J.: 6-month assessment of bimatoprost 0.03% vs timolol maleate 0.5%: hypotensive efficacy, macular thickness and flare in ocular-hypertensive and glaucoma patients. Eye. 2007;21:164-168.
15. Furuichi M, Chiba T, Abe K. et al.: Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. J Glaucoma. 2001;10:233-236.
16. Yeom HY, Hong S, Kim SS, et al.: Influence of topical bimatoprost on macular thickness and volume in glaucoma patients with phakic eyes. Can J Ophthalmol. 2008;43:2:563-566.