

Antiglokomatöz sabit kombinasyonların etkileri ve hasta uyumunun karşılaştırılması: Dorzolamid-timolol maleat ve latanoprost-timolol maleat

Comparison of the effects of antiglaucomatous fixed combinations and patients compliance: Dorzolamide-timolol maleate and latanoprost-timolol maleate

İrfan Uzun, Kubilay Çetinkaya

Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Trabzon, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 06.10.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 01.12.2011

ÖZET

Amaç: Primer açık açılı glokomu olan hastalarda, dorzolamid-timolol maleat (DTSK) ve latanoprost-timolol maleat (LTSK) sabit kombinasyonlarının etkilerini karşılaştırmayı ve tedaviye hasta uyumunu değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: LTSK kullanan 24 hastanın 44 gözü, DTSK kullanan 24 hastanın 35 gözü olmak üzere toplam 48 hastanın 79 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastalar 6 ay takip edildi. Üçüncü ayda gün içi göz içi basıncı (GİB) dalgalanmalarına bakıldı. Görme alanı ve retina sinir lifi tabakası (RSLT) analizi 6.ayda tekrarlandı.

Bulgular: Her iki ilacın da GİB'ni ve gün içi dalgalanmalarını etkin bir şekilde kontrol ettiği ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Görme alanı ve RSLT ölçümlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Başlangıç ve altıncı ay karşılaştırıldığında, MD ve sLV değerlerinde azalma, RSLT ölçümlerinde ise azalma ve artma yönünde değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). İlaçların yan etkilerine bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Oküler iritasyon her iki grupta da en sık yan etkiydi. Kompliyans ve adherens incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Her iki grupta da başlangıçta hastaların çoğu ilaç alımını unutmadı (DTSK %54.2 ve LTSK %66.7). Takip eden kontrollerde, iki grupta da kompliyans ve adherens arttı. İlaç kullanım süresinin kompliyansı etkileyebildiği bulundu ($p=0.007$).

Sonuç: Her iki ilacın da, GİB'ni ve gün içi dalgalanmalarını etkin ve klinik olarak yeterli bir şekilde kontrol edebildiği, tolere edilebilir yan etkilere sahip oldukları ve hastaların tedavi uyumlarının yüksek olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Primer açık açılı glokom, sabit kombinasyonlar, göz içi basıncının gün içi dalgalanması, retina sinir lifi tabakası, uyum.

ABSTRACT

Objectives: We aimed to compare the effects of fixed combinations of dorzolamide/timolol maleate (DTFC) and latanoprost/timolol maleate (LTFC) at primary open angle glaucoma patients and assess the patient compliance to treatment.

Materials and Methods: Forty-four eyes of 24 patients taking LTFC, 35 eyes of 24 patients taking DTFC and totally 79 eyes of 48 patients were included in this study. Patients were followed for 6 months. At 3rd month, diurnal intraocular pressure (IOP) fluctuations were assessed. Perimetry and retinal nerve fiber layer (RNFL) analyze were repeated at 6th month.

Results: Both medicines had efficiently controlled the IOP and diurnal fluctuations and statistically no significant difference was observed ($p>0.05$). Perimetric and RNFL measurements were not different in both groups ($p>0.05$). When we have compared the results of baseline and 6th months, MD and sLV values decreased, RNFL in some cases increased on the other hand we have also observed a decrease in some cases ($p<0.05$). Ocular irritation was the most common side effect in both groups and there was no statistically significant difference between the groups by means of side effects. When compliance and adherence were assessed, there was no statistically significant difference between the groups ($p>0.05$). Most of the patients did not forget to take their medicines (DTSK %54.2 and LTSK %66.7) and in following visits, compliance and adherence were improved in both groups. It is detected that duration of medicine use may affect the compliance ($p=0.007$).

Conclusion: It is observed that two medicines controlled the IOP and diurnal fluctuations clinically efficient and effectively, had reasonable side effects and had high patient compliance to treatment.

Key words: Primary open-angle glaucoma, fixed combinations, diurnal variation of intraocular pressure, retinal nerve fiber layer, compliance.

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. İrfan Uzun

Ağrı Patnos Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Ağrı, Türkiye Eposta: dr.irfan@mynet.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2012, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Primer açık açılı glokom (PAAG); açık ön kamara açısı ve 21 mmHg üzerinde göz içi basıncı (GİB) ile birlikte, optik sinir liflerinde edinsel kayıp ve görme alanında anormalliklerle karakterize, erişkinlerde görülen, kronik, bilateral, sıklıkla asimetrik bir optik nöropatidir.¹

Görme fonksiyonunu korumada etkisi kanıtlanmış tek seçenek GİB'nin düşürülmesidir. GİB'nda ki her 1 mmHg düşüşün glokom progresyonu riskini %10 azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.²

Monoterapi ile kontrol altına alınamayan glokom hastalarında tedaviye genellikle ikinci bir antiglomatöz ilaç eklenir. Birçok çalışmada hedef göz içi basıncına ulaşılabilmesi için çoğunlukla çoklu ilaç kullanımlarının gerekli olduğu gösterilmiştir.^{3,4}

Tedaviye uyum tedavi başarısını etkileyen temel noktalardandır. Çoklu ilaç kullanımları ve komplike tarifler tedaviye uyumu azaltmaktadır.⁵ Hastalar ilaçlarını eksik ya da fazla kullanabilmektedirler. Benzalkonyum klorid gibi kullanılan prezervan maddelerin, ilerde glokom cerrahisini bile tehlikeye sokabilecek düzeyde toksik etkileri gösterilmiştir.⁶

Sabit kombinasyonların kullanımı daha konforlu olup, hasta uyumunu ve tedavi etkinliğini artırmakta; prezervan maddelere bağlı yan etkileri azaltmaktadır.

Prostaglandin analogları üveoskleral dışa akımı artırarak, beta blokerler ve karbonik anhidraz inhibitörleri ise hümeör aköz yapımını azaltarak göz içi basıncını düşürürler.

İlk sabit kombine ilaç, %2' lik dorzolamid (karbonik anhidraz inhibitörü) ve %0,5' lik timolol maleat (non-selektif beta bloker) kombinasyonudur. Yine sıkça kullanılan diğer bir sabit kombinasyon ilaç %0,005' lik latanoprost (prostaglandin analogu) ve %0,5' lik timolol maleat içeren kombinasyonu da benzer şekilde etkin bir şekilde GİB'ni azaltmakta ve günlük göz içi basınç dalgalanmalarını kontrol altında tutmaktadır.

Ülkemizde de sabit kombinasyon kullanımları giderek artmaktadır. Bu çok kullanılan iki sabit antiglomatözün etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapılmış, yurt dışında ve içinde, az sayıda çalışma vardır. Bu sabit kombinasyonların GİB üzerine olan

etkilerini, yan etkilerini, hastaların tedaviye uyumu ve bunu etkileyen faktörleri birlikte değerlendirilen bir çalışma ise yoktur.

Çalışmamızda dorzolamid-timolol maleat veya latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu kullanılan PAAG'lu hastalarda; GİB, GİB'nin gün içi dalgalanmaları, ilaç yan etkileri, görme alanı ve retina sinir lifi tabakası kalınlığındaki değişimleri ve hastaların tedaviye uyumunu karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulundan izin alındıktan sonra, Haziran 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğine başvurmuş ve PAAG tanısı ile en az bir aydır takip edilen latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu (LTSK) veya dorzolamid-timolol maleat sabit kombinasyonu (DTSK) kullanan hastalar değerlendirildi ve aşağıdaki ölçütlere uyanlar çalışmaya alındı:

- 1) 18 yaş ve üzeri olmak
- 2) Ölçülen GİB'nin en fazla 25 mmHg olması
- 3) Görme alanında glokomatöz kayıpların olması ve göz dibi muayenesinde optik sinir başı hasarı bulunması
- 4) Gonyoskopik muayenede tüm kadranlarda açının açık olması
- 5) Kornea opasitesi, belirgin katarakt, belirgin vitreus opasitesi gibi optik ortam kesifliği ve belirgin retina patolojisinin olmaması
- 6) Daha önce göz travması veya göz içi cerrahi geçirilmemiş olması

Böylece latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu kullanan 24 hastanın 44 gözü ve dorzolamid-timolol maleat sabit kombinasyonu kullanan 24 hastanın 35 gözü çalışmaya alındı.

Latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu saat 21.00' de, DTSK ise saat 08.00 ve 20.00' de kullanılması önerildi.

Hastaların ilk muayenesinde ayrıntılı bir öykü alındıktan sonra tashihli görme keskinliği, ön segment ve fundus muayenesi, Pascal tonometresi (SMT Swiss Microtechnology, İsviçre) ile GİB ölçümü, Goldmann üç aynalı kontakt lensi

(Volk, ABD) ile açı muayenesi, Octopus otomatik perimetresi(Haag-Streit Octopus 900, İsviçre) ile görme alanı (GA) ölçümü ve Spectral OKT (Heidelberg Spectralis BluePeak HRA-OCT, Almanya) ile retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlık analizi yapıldı. Tüm oftalmolojik muayeneler aynı hekim tarafından yapıldı.

Hastaların tüm kontrollerinde görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ölçülerek kaydedildi. Üç aynalı Goldmann lensi kullanılarak yapılan iridokorneal açı değerlendirilmesinde Spaeth sistemi kullanıldı.

Göz içi basınçları aynı tonometre ile ve aynı hekim tarafından, kalite değeri 3 ve üzeri olacak şekilde üç ardışık ölçüm yapılarak ve bu ölçümlerin ortalaması alınmak suretiyle kaydedildi. Birinci, 3. ve 6. aylarda GİB ölçümleri ve rutin oftalmolojik muayeneleri tekrarlandı. Altıncı ayda görme alanı ölçümleri ve OKT ile RSLT kalınlık analizi tekrarlandı.

Üçüncü aydaki kontrollerinde saat 08:00, 12:00, 16:00' da GİB'ları ölçülerek gün içi basınç dalgalanmalarına bakıldı.

Octopus otomatik perimetresi ile başlangıçta ve 6. ayda görme alanı ölçümü yapıldı. Görme alanı değerlendirilmesinde Octopus G top programı seçildi. Değerlendirmede MD (mean deviasyon) ve sLV (loss variance) kullanıldı. Spectral OKT ile başlangıç ve altıncı ayda ortalama peripapiller RSLT kalınlık ölçümleri yapıldı. Her göz için sadece yüksek sinyal kalitesi olan (7/10 ve üzerindeki) üçer ölçüm dikkate alındı.

Bütün gözler için ortalama peripapiller RSLT kalınlıkları, genel ve temporal (T), temporosüperior (TS), temporoinferior (TI), nasal (N), nasalsüperior (NS), nasalinferior (NI) olmak üzere altı sektörde mikron olarak saptandı.

Lokal ve sistemik yan etkiler her kontrolde kaydedildi. Konjonktiva hiperemisinin derecelendirilmesi 4 puanlı bir skalada (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) yapıldı.

Hastalara, ilaç damlatmayı unutup unutmadıkları (kompliyans) ve damlaları doktorun tavsiye ettiği şekilde saat ve dozlarına uyarak kullanıp kullanmadıkları (adherens) her vizitte sorularak tedaviye uyum değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, glomom süresi, glomom ilacının kullanım süresi, ilacın dozu, GİB, kullandığı ilacın yan etkileri, ilave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı, sistemik ilaçlar gün-

lük toplam tablet sayısı gibi faktörlerin kompliyansı etkileyip etkilemediği araştırıldı.

Dorzolamid-timolol maleat ile latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonlarını kullanan hastaların 6 aylık takibi süresince; GİB, GİB gün içi dalgalanması, görme alanı ve RSLT kalınlığındaki değişimleri, ilaçların yan etkileri ve hastaların tedaviye uyumu değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) ve niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Independent samples t-test, grup içi karşılaştırmalarında Paired samples t-test, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki neden-sonuç ilişkisini bulmak için çoklu lineer regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95' lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonu kullanan hastaların yaş ortalaması $63,63\pm 9,07$ yıl ve DTSK kullanan hastaların yaş ortalaması ise $61,79\pm 10,24$ yıl idi. Grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,515$). LTSK grubunda 16 (%66,7) kadın 7 (%33,3) erkek, DTSK grubunda 14 (%58,3) kadın 10 (%41,7) erkek olup cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,551$).

Latanoprost-timolol maleat grubunun ortalama tedavi süresi (ilaç kullanım süresi); başlangıçta(en az 1 ve en fazla 24 olmak üzere) $7,08\pm 7,44$ ay ve 6.ayda ise (en az 7 ve en fazla 30 olmak üzere) $13,08\pm 7,44$ ay idi. DTSK grubunun ortalama tedavi süresi (ilaç kullanım süresi); başlangıçta (en az 1 ve en fazla 144 olmak üzere) $24,04\pm 41,95$ ay ve 6.ayda ise (en az 7 ve en fazla 150 olmak üzere) $30,04\pm 41,95$ ay idi. Grupların ortalama tedavi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı($p=0,197$).

Latanoprost-timolol maleat ve DTSK gruplarının başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB'leri birbiri arasında karşılaştırıldığında ve her grubun tekrarlanan ölçümleri kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. İlaçlara göre göz içi basıncı dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri	
		Ort.	SD	Ort.	SD		
		Başlangıç	Sağ	16,39	2,24		17,45
		Sol	15,79	2,24	17,30	2,41	0,058
1. ay	Sağ	16,57	3,03	17,37	1,89	0,321	
	Sol	16,26	2,77	17,08	2,37	0,349	
3. ay	Sağ	15,91	2,40	17,21	2,62	0,103	
	Sol	15,92	2,59	17,06	2,62	0,196	
6. ay	Sağ	16,6	2,18	17,26	1,86	0,309	
	Sol	16,51	2,14	17,06	2,05	0,430	
Başlangıç- 1. Ay	Sağ	P**= 0,724		P**= 0,878			
	Sol	P**= 0,286		P**= 0,717			
Başlangıç- 3. Ay	Sağ	P**= 0,279		P**= 0,690			
	Sol	P**= 0,810		P**= 0,646			
Başlangıç- 6. Ay	Sağ	P**= 0,596		P**= 0,732			
	Sol	P**= 0,238		P**= 0,642			

P*: Independent Samples T-Test, P**: Paired Samples T-Test.

Latanoprost-timolol maleat ve DTSK gruplarının gün içi GİB dalgalanma dağılımı saat 08:00, 12:00 ve 16:00 olmak üzere gruplar arasında karşılaştırıldığında ve bu tekrarlanan ölçümler her bir grup için kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Her iki grupta da sabah, öğle ve akşam GİB piki olan hastalar vardı (Tablo 2).

Latanoprost-timolol maleat ve DTSK grupları başlangıç ve 6. ay genel ortalama peripapiller RSLT kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). LTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$), DTSK grubunda; sol gözler arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$), fakat sağ gözler arasında azalma yönünde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3). DTSK

ve LTSK grupları başlangıç ve 6. ay ortalama peripapiller RSLT kalınlıkları, genel ve T, TS, TI, N, NS, NI ölçümleri gruplar arasında karşılaştırıldığında hiçbir ölçüm için istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 2. Göz içi basıncının gün içi dalgalanma dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		Ort.	SD	Ort.	SD	
		Saat 08:00	Sağ	15,91	2,40	
	Sol	15,92	2,59	17,06	2,62	0,196
Saat 12:00	Sağ	16,53	2,31	17,05	3,06	0,536
	Sol	16,11	2,76	17,31	2,39	0,173
Saat 16:00	Sağ	16,41	2,63	16,85	2,56	0,588
	Sol	16,16	2,82	16,59	2,51	0,632
Saat 08:00-12:00	Sağ	P**= 0,096		P**= 0,697		
	Sol	P**= 0,647		P**= 0,544		
Saat 08:00-16:00	Sağ	P**= 0,160		P**= 0,356		
	Sol	P**= 0,455		P**= 0,303		

P*=Independent Samples T-Test, P**=Paired Samples T-Test.

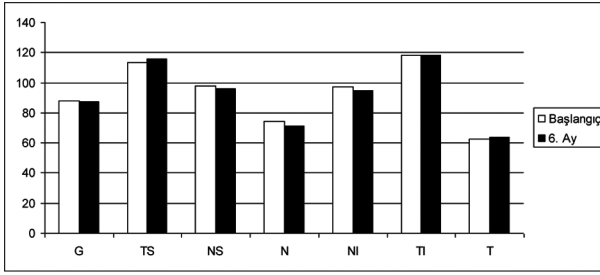
Tablo 3. LTSK ve DTSK gruplarının genel ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

		LTSK		DTSK		P* değeri
		Ort.	SD	Ort.	SD	
		Başlangıç	Sağ	87,70	16	
	Sol	84,57	17,87	88,38	13,61	0,484
6. ay	Sağ	87,09	15,58	87,68	11,15	0,889
	Sol	83,81	18,49	88,06	14,25	0,451
Başlangıç-6.Ay	Sağ	P**= 0,255		P**= 0,003		
	Sol	P**= 0,327		P**= 0,777		

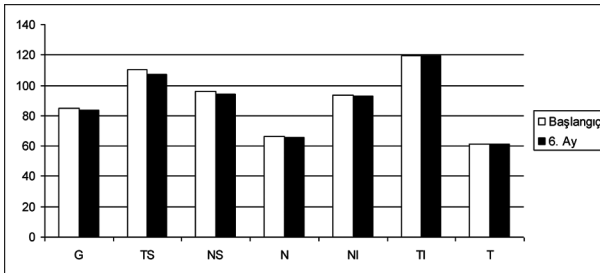
P*=Independent Samples T-Test, P**=Paired Samples T-Test.

Dorzolamid-timolol maleat sabit kombinasyonu ve LTSK grupları başlangıç ve 6. ay NI ölçümleri grupların kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). DTSK grubunda NS, TI ve T sol göz ölçümlerinde fark bulunmazken sağ göz ölçümlerinde azalma yönünde istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). LTSK grubunda ise sağ gözde TS de artma ve N de

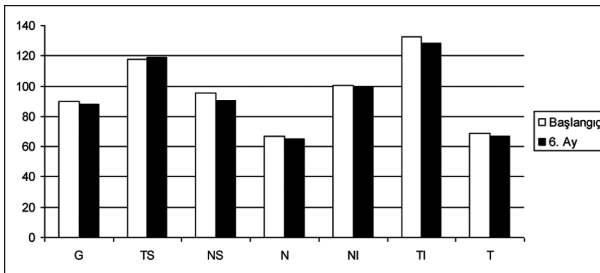
azalma bulunurken sol göz ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Şekil 1-4).



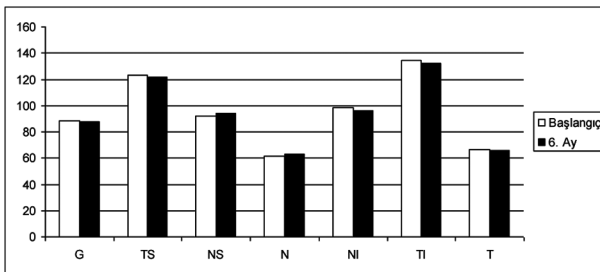
Şekil 1. LTSC grubunun sağ göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.



Şekil 2. LTSC grubunun sol göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.



Şekil 3. DTSK grubunun sağ göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.



Şekil 4. DTSK grubunun sol göz ortalama peripapiller RSLT kalınlık dağılımı.

Octopus otomatik perimetresi ile başlangıç ve 6. ayda yapılan GA ölçümlerine göre LTSC ve DTSK gruplarının MD dağılımı karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark başlangıç ve 6. ay ölçümleri için istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0.05$). DTSK grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında iki gözde de azalma yönünde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$). LTSC grubunda ise; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında sol gözde istatistiksel fark yokken ($p>0.05$), sağ gözde azalma yönünde anlamlı bir fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. LTSC ve DTSK gruplarının MD dağılımı.

		LTSC		DTSK		P* değeri
		Ort.	SD	Ort.	SD	
Başlangıç	Sağ	-5,96	2,75	-5,92	3,61	0,968
	Sol	-5,95	2,75	-5,06	3,45	0,389
6. ay	Sağ	-5,1	2,6	-4,68	2,99	0,628
	Sol	-5,53	2,74	-3,68	2,80	0,051
Başlangıç-6. Ay	Sağ	P**= 0,004		P**= 0,039		
	Sol	P**= 0,463		P**= 0,000		

P*=Independent Samples T-Test, P**=Paired Samples T-Test.

Latanoprost-timolol maleat ve DTSK gruplarının sLV dağılımı karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark başlangıç ve 6. ay ölçümleri için istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p>0,05$). LTSC grubunda; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). DTSK grubunda ise; başlangıç ve 6. ay ölçümleri karşılaştırıldığında azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. LTSC ve DTSK gruplarının sLV dağılımı.

		LTSC		DTSK		P* değeri
		Ort.	SD	Ort.	SD	
Başlangıç	Sağ	4,12	1,76	4,3	1,40	0,717
	Sol	4,2	1,87	4,21	1,27	0,975
6. ay	Sağ	3,7	1,24	3,27	1,59	0,325
	Sol	3,8	1,51	2,92	1,08	0,058
Başlangıç-6. Ay	Sağ	P**= 0,150		P**= 0,020		
	Sol	P**= 0,162		P**= 0,000		

P*=Independent Samples T-Test, P**=Paired Samples T-Test.

Latanoprost-timolol maleat ve DTSK grupları ilaç yan etkileri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Oküler İrritasyon (yanma/batma) her iki grupta da en sık görülen yan etki iken bunu hafif konjonktival hiperemi izlemektedir. LTSK grubundan bir hastada Prostaglandin etkisine özgü iris renginde koyulaşma, bir hastada da kirpiklerde hipopigmentasyon görüldü. Hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmadı (Tablo 6, Tablo 7).

Tablo 6. Başlangıç LTSK ve DTSK gruplarının ilaç yan etkilerinin karşılaştırılması.

	LTSK		DTSK		P değeri
	n	%	n	%	
Yan etki yok	7	25	3	12	
Hafif Konjonktival Hiperemi	2	7,1	1	4	
Oküler İrritasyon (Yanma/Batma)	16	57,1	21	84	P=0,363
Oküler Ağrı	1	3,6	0	0	
İris renginde koyulaşma	1	3,6	0	0	
Kirpiklerde hipopigmentasyon	1	3,6	0	0	

P=Ki-Kare Testi

Tablo 8. LTSK ve DTSK gruplarının kompliyans dağılımı.

	Başlangıç		1. ay		3. ay		6. ay	
	LTSK n (%)	DTSK n (%)	LTSK n (%)	DTSK n (%)	LTSK n (%)	DTSK n (%)	LTSK n (%)	DTSK n (%)
Unutmamış	16 (66,7)	13 (54,2)	15 (62,5)	16 (66,7)	16 (66,7)	15 (62,5)	17 (70,8)	19 (79,2)
Ayda 1-2 kez	2 (8,3)	0	6 (25)	1 (4,2)	7 (29,2)	7 (29,2)	4 (16,7)	3 (12,5)
Haftada 1-2 kez	6 (25)	6 (25)	2 (8,3)	5 (20,8)	0	1 (4,2)	1 (4,2)	2 (8,3)
Haftada 3-4 kez	0	3 (12,5)	0	1 (4,2)	0	1 (4,2)	1 (4,2)	0
Haftada 4'den fazla	0	2 (8,3)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	0	1 (4,2)	0
P değeri	P= 0,120		P= 0,208		P= 0,552		P= 0,629	

P: Ki-Kare Testi

Başlangıçta her iki grupta kompliyans %56,6 oranında ilacının kullanım süresi ile ilişkili bulunmuştur($p=0,007$). İlaç kullanım süresi arttıkça kompliyans da artmaktaydı. Diğer faktörler ise kompliyans üzerinde etkili bulunmadı (Tablo 9). Birinci ay, 3.ay ve 6.ayda araştırılan faktörlerden hiçbirinin kompliyansı etkilemediği bulundu ($p>0,05$).

Tablo 7. Altıncı ay LTSK ve DTSK gruplarının ilaç yan etkilerinin karşılaştırılması.

	LTSK		DTSK		P değeri
	n	%	n	%	
Yan etki yok	13	52	9	37,5	
Oküler İrritasyon (Yanma/Batma)	10	40	15	62,5	P= 0,295
İris renginde koyulaşma	1	4	0	0	
Kirpiklerde hipopigmentasyon	1	4	0	0	

P=Ki-Kare Testi

Latanoprost-timolol maleat ve DTSK gruplarının kompliyans dağılımına bakıldığında; başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grupta da büyük çoğunluk ilaç alımını unutmamıştı. Başlangıçta; damlalarını damlatmayı haftada 3-4 kez ve haftada 4'den fazla unutan en uyumsuz hastalar ise 3 (%12,5) ve 2 (%8,3) kişi olmak üzere DTSK grubundaydı. Takip eden kontrollerde hastaların kompliyansının arttığı gözlemlendi. Altıncı ayda ise en uyumsuz hastalar 1'er kişi (%4,2) olmak üzere LTSK grubundaydı(Tablo 8).

Tablo 9. Başlangıç kompliyansı etkileyen faktörler.

	P değeri
Yaş	0,866
Cinsiyet	0,504
Glokom süresi	0,873
Glokom için ilaç kullanım süresi	0,007
Glokom için ilaç dozu	0,725
GİB Sağ	0,411
GİB Sol	0,721
Kullandığı ilacın yan etkileri	0,449
İlave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı	0,314
Sistemik ilaçlar günlük toplam tablet sayısı	0,683

Çoklu Lineer Regresyon Analizi, P=0,033, R Square=0,566

Latanoprost-timolol maleat grubunda adherens başlangıç ve tüm kontrollerde, DTSK grubuna göre daha yüksek olarak bulunmasına rağmen başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Her iki grupta da takip eden kontrollerde adherens artmıştı (Tablo 10).

Adherensi etkileyen faktörler incelendiğinde; (yaş, cinsiyet, glokom süresi, glokom ilacının kullanım süresi, ilacın dozu, GİB, kullandığı ilacın yan etkileri, ilave göz hastalığı günlük toplam damla sayısı, sistemik ilaçlar günlük toplam tablet sayısı) araştırılan faktörlerden hiç birinin başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda adherensi etkilemediği bulundu ($p>0,05$).

Tablo 10. LTSK ve DTSK gruplarının adherens dağılımı.

	Başlangıç		1.ay		3.ay		6.ay	
	LTSK n (%)	DTSK n (%)	LTSK n (%)	DTSK n (%)	LTSK n (%)	DTSK n (%)	LTSK n (%)	DTSK n (%)
Uyum var	15 (62,5)	10 (41,7)	16 (66,7)	12 (50)	17 (70,8)	15 (62,5)	15 (62,5)	13 (54,2)
Uyum yok	9 (37,5)	14 (58,3)	8 (33,3)	12 (50)	7 (29,2)	9 (37,5)	9 (37,5)	11 (45,8)
P değeri	P= 0,149		P= 0,242		P= 0,540		P= 0,558	

P=Ki-Kare Testi

TARTIŞMA

Glokom tedavisinin amacı hastanın görme fonksiyonunu ve yaşam kalitesini, sürdürülebilir bir maliyetle korumaktır.⁷

Göz içi basıncı gün içinde kardiak ve solunum aktivitesine göre saniyeler içinde veya menstrual sıklusa göre aylar içinde değişebilmektedir. Günlük GİB değişimi 3-6 mmHg arasında tespit edilmiştir. GİB genellikle sabahları daha yüksek olmaktadır. Günlük GİB değişiminin 10 mmHg üzerinde olduğu kişilerde glokom ihtimali yüksek bulunmuştur.⁸

Göz içi basıncı'nın sadece bir kez ölçümü, risk altındaki bir hastada görmeyi en fazla tehdit eden GİB'nin gözden kaçmasına neden olabilir. Bu nedenle diurnal ya da sirkadyen GİB ölçümleri, GİB değerlendirmeleri için daha güvenilir bir yöntemdir. Glokom tedavisinin amaçlarından biri de gün içerisinde GİB dalgalanmasını en aza indirmektir.

Çalışmalar göstermektedir ki günde ikiden fazla damla kullanımı ile hastanın uyumu doğrusal olarak azalmaktadır. Bu sebeple daha az sayıda damla ile etki eden ilaçlar veya sabit kombinasyonlar tercih edilir.⁹ İlk sabit kombine ilaç, %2' lik dorzolamid ve %0.5' lik timolol maleat kombinasyonudur, 1998 yılında kullanıma sunulmuştur. Dorzolamid (karbonik anhidraz inhibitörü) ve timolol maleat (non-selektif beta bloker) içerir, her ikisi de hüner aköz yapımını azaltırlar, ancak farklı mekanizma kul-

lanırlar. Günde iki kez kullanılmaktadır. GİB'nda %30-35 oranında düşüş sağladığı gösterilmiştir.^{10,11}

Diğer bir sabit kombinasyon ilaç ise %0.005' lik latanoprost ve %0.5' lik timolol maleat içeren kombinasyondur. Bu ilaç 2001 yılında kullanıma girmiştir. Latanoprost uveaskleral dışa akımı artırırken, timolol aköz hüner yapımını azaltır ve birlikte GİB'nda %20-35'lik bir düşüş sağlarlar. Sabit kombinasyon tedavisi akşam tek dozda kullanılır.^{10,11} Çalışmamızda; her iki ilacında GİB'nı etkin bir şekilde kontrol edebildiğini gördük. LTSK ve DTSK gruplarının başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB'ları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük. LTSK grubunda; başlangıç GİB seviyesi ile 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük. DTSK grubunda; başlangıç GİB seviyesi ile 1.ay, 3.ay ve 6.ay GİB'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük.

Çalışmamızda GİB'nın gün içi(diurnal) dalgalanma dağılımına bakıldı. GİB ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Her iki grupta da sabah, öğle ve akşam GİB piki olan hastalar vardı. Çalışmamızda her iki ilacında GİB'nın gün içi dalgalanmalarını etkin bir şekilde kontrol ettiğini ve birbirleriyle karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gördük.

Shin ve ark. çalışmalarında LTKS ile DTSK'nu karşılaştırmış ve günde 3 ölçüm yapılan diurnal varyasyona göre LTKS, DTSK'ndan 1mmHg daha fazla göz içi basıncı düşüşü sağlamıştır ve LTKS tedavisinin anlamlı olarak($p=0.017$) daha etkin olduğu gözlenmiştir.¹² Konstas ve ark. çalışmalarında, benzer başlangıç GİB olan olgular incelenmiş, her iki saatte bir göz içi basıncı 12 saat boyunca ölçülmüştür. Her iki grupta tedaviyle ulaşılan GİB değeri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.¹³ Siesky ve ark. çalışmalarında GİB'ni DTSK %13.9, LTKS kullanımı ise %12.2 oranında düşürmüştür. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.¹⁴

Cvenkel ve ark. PAAG ve oküler hipertansiyonlu 32 hastada, LTKS ve DTSK'nu çapraz değiştirmişler ve ortalama diurnal GİB DTSK'nda 19.5 ± 3.2 mmHg, LTKS'nda ise 18.9 ± 3.4 mmHg($p = 0.12$) bulunmuş ve aralarında anlamlı bir fark izlenmemiştir.¹⁵ Feldman ve ark. yaptığı çalışmada her sabah verilen LTKS, DTSK ile karşılaştırılmış ve 3 noktalı diurnal eğride LTKS'nun GİB'ni daha fazla azalttığı gösterilmiştir.¹⁶ Çalışmamızda LTKS ve DTSK grupları başlangıç ve 6.ay MD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki ilaç grubunda da başlangıca göre 6.ay ölçümlerinde MD değerinde azalma, sLV değerinde ise sadece DTSK grubunda bir azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu farklar uzun süreli fluktuasyon olarak değerlendirildi.

Göz içi basıncı'nın 18mmHg ve altında olduğu glokom hastalarında, AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) grubu, 6 yıllık takip döneminde ilave bir GA kaybı olmadığını göstermişlerdir.¹⁷

Çalışmamızda LTKS ve DTSK grupları başlangıç ve 6.ay ortalama peripapiller RSLT kalınlık ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da başlangıca göre 6.ay ölçümlerinde azalma ve artma yönünde olan değişiklikler incelendiğinde; ölçümler arası hata aralığında ($<6,4$) olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da klinik açıdan hastalığın ilerlemesi yönünde bir bulgu olarak kabul edilmedi.

Yaşla beraber OKT ile yapılan RSLT kalınlık ölçümlerinde her 10 yıllık yaşlanma ile RSLT kalınlığında yaklaşık $1 \mu\text{m}$ 'lik bir azalma olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Üstündağ'ın çalışmasında; normal ve oküler hipertansiyonlu gözler ile PAAG'lu gözler arasında ortalama RSLT kalınlıklarında anlamlı farklar

olduğu ve OKT ile saptanan RSLT ölçümlerinin GA global indeksleri ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.¹⁹

Çalışmamızda LTKS ve DTSK gruplarında ilaç yan etkileri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Oküler İrritasyon (yanma/batma) her iki grupta da en sık yan etkiydi. Hiçbir yan etki olmaması ikinci sıklıkta gelirken, bunu hafif konjonktival hiperemi izledi. Prostaglandin etkiye özgü bir hastada iris renginde koyulaşma, bir hastada da kirpiklerde hipopigmentasyona rastlandı. Hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmadı.

Shin ve ark. çalışmalarında, yan etkiler değerlendirildiğinde tek anlamlı fark, göz ağrısı şikayetinde bulunmuştur. Göz ağrısı, LTKS grubunda %11.7, DTSK grubunda ise %4.0 olarak bulunmuş ve aradaki fark anlamlı olarak kabul edilmiştir.¹² Konstas ve ark. çalışmalarında, LTKS grubunda konjonktival hiperemi, DTSK grubunda ise ağızda acı tat şikayeti anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.¹³ Cvenkel ve ark. LTKS ve DTSK'nu çapraz değiştirerek, bu ilaçların yan etkilerini incelemişlerdir. Ancak arada anlamlı bir fark izlenmemiştir.¹⁵

Çalışmamızda kompliyans açısından İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Her iki grupta da büyük çoğunluk ilaç alımını unutmadı. Başlangıçta haftada 3-4 kez ve haftada 4' den fazla olan en uyumsuz hastalar ise 3 (%12,5) ve 2 (%8,3) kişi olmak üzere DTSK grubundaydı. Takip eden kontrollerde hastaların kompliyansı arttı. Altıncı ayda haftada 3-4 kez ve haftada 4' den fazla olan en uyumsuz hastalar LTKS grubunda ve herikisinde de 1(%4,2) kişiydi. Kompliyansı etkileyen faktörler incelendiğinde; araştırılan faktörlerden hiç birinin 1.ay, 3.ay ve 6.ayda kompliyansı etkilemediği bulundu. Başlangıç kompliyansı etkileyen faktörler incelendiğinde ise; başlangıç kompliyansın %56,6 oranında LTKS ve DTSK ilacının kullanım süresine bağlı olarak şekillendiği anlaşıldı. Diğer faktörler ise kompliyans üzerinde etkili bulunmadı.

Latanoprost-timolol maleat ve DTSK grupları arasında adherens açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. LTKS grubunda adherens başlangıç ve tüm kontrollerde, DTSK grubuna göre daha yüksek olarak bulundu. Her iki grupta da takip eden kontrollerde adherens arttı. Adherensi etkileyen faktörler incelendiğinde; araştırılan faktörlerden hiç birinin başlangıç, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda adherensi etkilemediği bulundu. Nordstrom ve ark.

glokom tedavilerine hasta uyumunu, beta blokerler, prostaglandinler, alfa agonistler ve karbonik anhidraz inhibitörlerini içeren dört grupta değerlendirmişlerdir. Adherensin en iyi olduğu grubu prostaglandinler olarak bulmuşlardır.²⁰

Eren ve ark. çalışmalarında kullanılan ilaç ve damla sayısı arttıkça ve görme keskinliği azaldıkça saat uyumunun azaldığı ve istatistiksel anlamlı olmasa da ilaç kullanma oranının azaldığı tespit edilmiştir. Glokom bilgisi ve eğitim seviyesi ile saat uyumu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.²¹

Sonuç olarak çalışmamız; her iki ilacında, GİB'ni ve gün içi dalgalanmalarını etkin ve klinik olarak yeterli bir şekilde kontrol edebildiğini, tolere edilebilir yan etkilere sahip olduklarını ve hastaların tedavi uyumlarının yüksek olduğunu gösterdi. Bu çalışmada gördük ki ilaç kullanım süresi tedaviye uyumu değiştirebilir. Düzenli kontrollerin ve bu kontrollerde ilaç kullanım davranışının sorgulanması tedaviye uyumu artırabilir. Yine de kombine antiglokomatöz tedavilerin etkilerinin ve hastaların tedaviye uyumlarının incelendiği daha geniş serilerde ve uzun izlem sürelerindeki prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Zimmerman R, Sakıyalak D, Krupin T, Rosenberg LF. Primary open-angle glaucoma. Yanoff M, Duker JS. Ophthalmology, Second edition. St. Louis: Mosby, 2004:1482-7.
- Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors of glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol 2003; 121(1): 48-56.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham 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(6):701-13.
- Collobaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group: The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998;126(4):498-505.
- Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eye-drops for glaucoma. Ophthalmic Surg 1995;26(3):233-6.
- Miyake K, Ota I, Icharaki N, et al. Enhanced disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema by topical timolol and its preservative in early postoperative pseudophakia. Arch Ophthalmol 2001;119(3):387-94.

- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma, 3rd Edition. Savona: 2008:119.
- Orhan M. Hümör aköz dinamiği. Turaçlı ME, ÖnoI M, Yalvaç SI. Glokom. Ankara: SFN, 2003;4-10.
- Turaçlı ME. Tıbbi tedavi. Turaçlı ME, ÖnoI M, Yalvaç SI. Glokom. Ankara: SFN, 2003;162-96.
- Kurtulmuşoğlu MÖ, ÖnoI M. Glokom Tedavisinde Fiks Kombinasyonlar. Glokom-Katarakt 2007;2(3):149-56.
- Bayer A. Kombine tıbbi tedavi. Glokom. Türk Oftalmoloji Derneği eğitim yayınları no 9: Epsilon, 2009;379-87.
- 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(2):276-82.
- Konstas AGP, Kozobolis VP, Lallios N, Christodoulakis E, Stewart JA, Stewart WC. 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;18:1264-9.
- Siesky B, Harris A, Sines D, et al. A comparative analysis of the effects of the fixed combination of timolol and dorzolamide versus latanoprost plus timolol on ocular hemodynamics and visual function in patients with primary open-angle glaucoma. J Ocul Pharmacol Ther 2006;22(5):353-61.
- Cvenkel B, Stewart JA, Nelson LA, Stewart WC. Dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost/timolol fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. Current Eye Research 2008;33(2):163-8.
- 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:E-Abstract 295.
- VanVeldhuisen PC, Ederer F, Gaasterland DE, et al. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. American J Ophthalmol 2000;130:429-40.
- Williams ZY, Schuman JS, Gamell L, et al. Optical coherence tomography measurement of nerve fiber layer thickness and the likelihood of a visual field defect. Am J Ophthalmol 2002;134(4):538-46.
- Üstündağ C. Glokomlu gözlerde optik koherens tomografi ile saptanan retina sinir lifi kalınlıklarının görme alanı indeksleri ile korelasyonu. T Oft Gaz 2001;31:600-4.
- Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, Quigley HA, Walker AM. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. Am J Ophthalmol 2005;140:598-606.
- Eren MH, Altan Ç, Akagündüz U, Bayraktar Ş, Yılmaz ÖF. Glokomun medikal tedavisinde hasta uyumu. Glokom-Katarakt 2008;3(3):158-64.