



## Primer Açık Açılı Glokomda Topikal Sabit Kombinasyon İlaç Tedavilerinin Tolerabiliteilerinin İncelenmesi

Murat Atabey Özer<sup>1</sup>, Cem Yıldırım<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sevgi Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Malatya

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada primer açık açılı glokom hastalarında klinik pratikte de rutin uygulanmakta olan; brimonidin tartrat-timolol maleat, latanoprost-timolol maleat ve dorzolamid hidroklorür-timolol maleat sabit kombine topikal ilaç tedavilerinin oküler tolerabiliteilerini incelemek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında Şubat-Temmuz 2009 tarihleri arasında, primer açık açılı glokom tanısı ile izlenen toplam 58 hasta (116 göz) rastgele atama ile; grup 1 (brimonidin tartrat- timolol maleat) için 18 hasta (34 göz), grup 2 (dorzolamid hidroklorür- timolol maleat) için 20 hasta (34 göz) ve grup 3 (latanoprost- timolol maleat) için 20 hastaya (36 göz) ayrılarak çalışmaya alındı. Hastalarda ilaçlar başlandıktan sonra beşinci dakikada ve ikinci aydaki yan etki skor ortalamaları kaydedildi. Kaydedilen yan etki skor ortalamaları her üç grup arasında kıyaslandı.

**Bulgular:** İlaç başlangıcından beş dakika sonraki yan etkiler için ortalama skorlar grup 1, grup 2 ve grup 3 için, sırası ile 0.44±0.51, 0.55±0.32 ve 0.49±0.41 olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı (p>0.05). 2. ayda kaydedilen ortalama skorlar ise sırası ile 0.41±0.39, 0.60±0.71 ve 0.51±0.65 olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. (p>0.05).

**Sonuç:** Her üç ilaçta da tolere edilebilir düzeyde oküler yan etkiler görüldü. Her üç ilacın da oküler tolerabilite skor ortalamaları birbiri ile benzer olarak değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Brimonidin; Dorzolamid; Latanoprost; Primer Açık Açılı Glokom; Ocular Discomfort Scala; Timolol; Oküler Tolerabilite.

### Examination of The Ocular Tolerability of Topical Fixed Combinations Drug Treatments In Patients With Primary Open-Angle Glaucoma

#### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to investigate the ocular tolerability of topical drug treatments of brimonide tartrate-timolol maleate, dorzolamid hydrochloride-timolol maleate and latanoprost-timolol maleate in patients with primary open angle glaucoma.

**Material and Methods:** A total of 58 patients (116 eyes) with the diagnosis of primary open-angle glaucoma assigned randomly to three groups [group 1 (brimonide tartrate-timolol maleate), n<sub>1</sub> =18 patients (34 eyes); group 2 (dorzolamid hydrochloride-timolol maleate), n<sub>2</sub>=20 patients (34 eyes); group 3 (latanoprost-timolol maleate), n<sub>3</sub>=20 patients (38 eyes)] were enrolled in the Department of Ophthalmology, School of Medicine, Pamukkale University between February and July, 2009. Mean scores for side effects at the five-minute and second month after the initiation of drugs were recorded and compared with each other of the patients.

**Results:** Mean scores for side effects in the initiation of drugs after the five minutes were 0.44±0.51 for group 1, 0.55±0.32 for group 2, and 0.49±0.41 for group 3, respectively. For all the three groups, a statistically significant difference was not determined (p>0.05). The mean scores of side effects obtained from the second month from group 1 to group 3 were founded as 0.41±0.39, 0.60±0.71 and 0.51±0.65, respectively. For all the three groups, a statistically significant difference was not determined (p>0.05).

**Conclusion:** Ocular side effects were observed at the tolerable level in all three drugs. Ocular side effects of each drug were evaluated to be similar.

**Key Words:** Brimonidin; Dorzolamid; Latanoprost; Primary Open Angle Glaucoma; Ocular Discomfort Scala; Timolol; Ocular Tolerability.

## GİRİŞ

Glokom, optik sinir başında ilerleyici atrofi, retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyon ve görme alanı kayıpları oluşturan; tedavi edilmediği zaman optik atrofi yaparak görme kaybına neden olan, kronik, ilerleyici ve iskemik bir optik nöropatidir (1).

Glokomun başlangıç tedavisi göz içi basıncını düşürmek üzere bir veya daha fazla glokom ilacının topikal kullanılmasına dayanmaktadır. Topikal olarak kullanılan

tüm ilaçlar konjonktival ve korneal reaksiyona neden olabilirler. Topikal olarak kullanılan ilaçların punktat keratopati, kornea hassasiyetinde ve gözyaşı yapımında azalma gibi bulguları vardır. Bu bulgular topikal ilaç kullanan hastalarda kızarıklık, yabancı cisim hissi, yanma-batma, kaşıntı ve oküler ağrı gibi semptomlara yol açabilirler (2).

Bu çalışmada topikal sabit kombinasyon ilaçlarından olan brimonidin tartrat %0.2/timolol maleat %0.5 (BTSK), latanoprost %0.005/timolol maleat %0.5 (LTSK) ve dorzolamid hidroklorür %0.2/timolol maleat %0.5 (DTSK)

topikal ilaç tedavilerinin oküler tolerabiliteyi incelenecek ve tolerabilite yönünden farklılıkları araştırılacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma prospektif klinik bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Şubat -Temmuz 2009 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim dalında, PAAG (primer açık açılı glokom) tanısı ile izlenen ve belirlenen ölçütlere uyan 58 hasta (116 göz) çalışmaya dâhil edildi. Hastaların üç benzer gruba rastgele atanması, rastgele sayılar tablosu kullanılarak ayrıldı. Çalışma sürecinde hastalar ile doktorlar körlenerek bütün işlemler gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda tüm muayeneler ve ölçümler aynı hekim tarafından yapıldı.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan gerekli izin alınmasından sonra (Karar No: 27.01.2009/ 01 sayı); çalışmaya katılan tüm hastalara aydınlatılmış onam formu okutularak yazılı izinleri alındı. Grup 1'deki hastalara (n=18/34 göz) brimonidin tartrat %0.2/timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu saat 08:00 ve 20:00 de uygulandı, grup 2'deki hastalara (n=20/34 göz) dorzolamid hidroklorür %0.2/timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu ve grup 3'deki hastalara (n=20/36 göz) latanoprost %0.005/timolol maleat %05 sabit kombinasyonu sadece sabah 08:00' de 8 hafta süre ile birer damla şeklinde kullanıldı.

35 yaş ve üzeri, göz içi basıncı değer aralığı 20-39 mmHg (saat 10.30'da yapılan 2 ölçümün aritmetik ortalaması) arası olan, açık ve normal görünümlü açığa sahip, tedavinin önemini kavrayabilecek ve istekli, PAAG hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalara PAAG hastalarında rutinde de uygulanan; oftalmik ve sistemik hikaye, Snellen eşeli ile görme keskinliği ölçümü, slit-lamp biomikroskopi ile ön segment muayenesi, göz yaşı kırılma zamanı (BUT) testi, Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile gonyoskopik muayene, Goldmann applanasyon tonometrisi ile saat 08:30, 10:30, 12:00, 13:30, 15:30, 17:30'da göz içi basıncı ölçümü, Schirmer testi, ultrasonik pakimetri (Nidek UP 1000 ultrasonic pachymeter, Nidek. Co. Ltd, Japan) ile merkezi korneal kalınlık ölçümü, dilatasyonlu funduskopi, görme alanı (GA) testi (Humphrey Instruments Field Analyzer Model 740 otomatik perimetri) ve konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi (HRT II Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) uygulandı. Çalışmadan önce glokom için topikal tedavi alan hastaların (wash-out) periyoduna (hastanın ilaç kullanmadan geçen daha önce kullandığı ilaçtan arınması için gerekli dönem) dört hafta boyunca tabii tutuldular.

Bu periyodu tamamlayan hastalara ve çalışmaya dahil edilmeden önce hali hazırda glokom tedavisi almayan hastalara, saat 10:30' da 2 kez olmak üzere GİB ölçümü yapıldı ve bu ölçümlerin aritmetik ortalamaları alındı. Bu GİB ortalamasının değer aralığı 20-39 mmHg olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bronşial astım ve ağır kronik obstruktif akciğer hastalığı hikayesi dahil olmak üzere reaktif solunum yolu hastalığı olanlar, sinüs bradikardisi, kalp pili (pace-maker) ile kontrol edilemeyen ikinci veya üçüncü derecede atrioventriküler bloğu, kalp yetmezliği, kardiyojenik şoku olanlar, monoamin oksidaz (MAO) inhibitör tedavisi alanlar, noradrenerjik iletiyi etkileyen antidepresan (ör; trisiklik antidepresanlar ve mianserin) kullananlar, ilaçların bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlar, gebe veya emzirmekte olanlar, intraoküler travma, oküler cerrahi öyküsü olanlar, önceden kortikosteroid kullanım öyküsü olanlar (son iki ay içinde), kuru göz tanısı almış olanlar, kontakt lens kullananlar, oküler enfeksiyon ve göz içi basıncı ölçümünü etkileyebilecek korneal anomalileri olanlar çalışma dışı bırakıldı.

İlaçlar başlandıktan sonra ikinci ayda hastalara görme keskinliği ölçümü, biomikroskop ile ön segment muayenesi, dilatasyonlu funduskopi yapıldı.

Çalışmamızda kullandığımız ilaçların hastalarda oluşturduğu semptomlar değerlendirildi. Semptomlar (konjonktival hiperemi, yanma, batma, yabancı cisim hissi, kaşıntı, oküler ağrı) ilaçlar başlandıktan hemen sonra 5. dakikada ve 2. ayda Ocular Discomfort Scala [Oküler Konforsuzluk Skalası [OKS]] yardımı ile puanlandırılıp kaydedildi. Bu skala Chan ve ark. yaptığı çalışmada hasta yakınmalarını kaydetmek üzere 30-40. saniyelerde ve 5. dakikada kaydedilmiştir. (3). Buna göre, hasta yakınmaları; 0- Normal; 1- Hafif; 2- Minimal; 3- Orta; 4- Belirgin; 5- Şiddetli olarak puanlandırıldı.

Tanımlayıcı istatistikler, nicel veriler için ortalama± SD (standart sapma), nitel veriler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Sapma 0.05, tip I hata ( $\alpha$ ) 0.05 ve tip II hata ( $\beta$ ) 0.80 olarak alındığında her grupta en az 17 bireyin bulunması gerektiği güç analizi ile hesaplandı (MedCalc 12.1.6 for Windows).

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Nicel değişkenler için grupların ikili karşılaştırılmalarında bağımsız örneklerde t testi kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 programı kullanıldı.

## BULGULAR

BTSK'den bir hasta ilaç uygulamasından sonra uykuya meyil şikayeti nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. DTSK'den ve LTSK'den birer hasta, ilaçlar başlandıktan sonra yoğun allerjik reaksiyon sebebi ile çalışmadan çıkarıldı ve uygun tedavi için konsülte edildi.

Çalışmamızda tüm olguların ortalama yaşı 56.6±7.4 (37-70) idi. Olguların 28 (%44.8)'i erkek, 30 (%55.2)'si kadındı. Tablo 1'de her üç grup için hastalarda ilaç kullanımı sonrası görülen yan etkiler ilk damla damlatıldıktan hemen sonra 5. dakikada ve 2. ayda olmak üzere 2 ayrı

zamanda kaydedildi. Bunlar OKS yardımı ile puanlandırıldı (3). Çalışma dışı bırakılan 3 hasta dışında OKS'de kullanılan 5 (şiddetli) puanı hiçbir hastada tespit edilmediği için tablodan çıkarıldı.

Gruplardaki tüm hastaların ilk damla damlatıldıktan hemen sonra 5. dakikada ve 2. ayda OKS kullanılarak yan etki skorları kaydedildi ve Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** Gruplardaki tüm hastaların ilk damla damlatıldıktan hemen sonra 5. dakikada ve 2. ayda ODS kullanılarak kaydedilen yan etkiler

Semptomlar	Puanlama(ODS)	Grup 1 (BTSK)		Grup 2 (DTSK)		Grup 3 (LTSK)	
		5. dk. (n)	2. ay (n)	5. dk. (n)	2. ay (n)	5. dk. (n)	2. ay (n)
Kızarıklık	0	32	30	27	26	20	19
	1	2	4	4	1	6	4
	2	0	0	3	3	12	11
	3	0	0	0	4	0	4
	4	0	0	0	0	0	0
Yanma- batma	0	18	24	20	25	28	30
	1	10	0	7	2	4	4
	2	0	6	0	5	2	2
	3	2	4	5	0	4	0
Yabancı cisim hissi	4	4	0	2	2	0	2
	0	21	22	19	18	30	30
	1	8	6	9	7	3	2
	2	4	2	1	1	1	2
Kaşıntı	3	1	4	5	4	4	2
	4	0	0	0	4	0	2
	0	29	26	24	24	34	30
	1	1	4	6	7	2	2
Oküler ağrı	2	0	4	1	1	0	4
	3	4	0	1	0	0	0
	4	0	0	2	2	2	2
	0	30	30	30	25	32	34
	1	0	2	1	6	2	4
2	2	0	0	3	0	0	
3	2	2	3	0	2	0	
4	0	0	0	0	2	0	

ODS= Ocular Discomfort Scala, dk=dakika, n= olgu (göz) sayısı, BTSK= Brimonidin tartrat %0.2 / timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu, DTSK= Dorzolamid hidroklorür %0.2 / timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu, LTSK= Latanoprost %0.005 / timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu.

İlk damla damlatıldıktan hemen sonra 5. dakikada elde edilen yan etkilere baktığımızda, grup 1 (BTSK)' de 16 (%47.1) olguda minimal, hafif ve orta düzeyde yanma-batma ve 13 (%38.2) olguda yabancı cisim hissi yakınmalarına rastlandı. Grup 2 (DTSK)' de 14 (%41.2) olguda minimal, hafif ve orta düzeyde yanma-batma ve 15 (%46.8) olguda yabancı cisim hissi yakınmaları gözlemlendi. Grup 3 (LTSK)' te ise minimal ve hafif düzeyde kızarıklık yakınması olan 18 (%47.4) olgu olduğu görüldü.

İkinci ayda elde edilen yan etkilere baktığımızda, grup 1 (BTSK)' de 10 (%29.4) olguda, minimal, hafif ve orta düzeyde yanma- batma, 12 (%35.3) olguda yabancı cisim hissi ve 8 (%23.6) olguda kaşıntı yakınmaları kaydedildi. Grup 2 (DTSK)' de 8 (%23.6) olguda, minimal, hafif ve orta düzeyde kızarıklık, 9 (%26.4) olguda yanma-batma, 16 (%47.1) olguda yabancı cisim hissi, 10 (%29.4) olguda kaşıntı ve 9 (%26.4) olguda oküler ağrı yakınmalarına rastlandı. Grup 3 (LTSK)'te ise minimal, hafif ve orta düzeyde kızarıklık yakınması olan 19 (%50), yanma-batması olan 8 (%23.6), yabancı cisim hissi olan 8 (%23.6) ve kaşıntısı olan 8 (%23.6) olgu olduğu görüldü. Her 3 grup için kaydedilen yan etkiler OKS kullanılarak

puanlandırıldı ve ortalama skorlar hesaplandı. Bu skor ortalamaları Tablo 2-4'de gösterildi.

Grup 1 (BTSK)'de 5. dakikada kızarıklık yakınmasının skor ortalaması  $0.06 \pm 0.14$ , grup 2 (DTSK)' de  $0.29 \pm 0.21$  olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ). İkinci aydaki kızarıklık yakınmasının skor ortalaması sırası ile  $0.12 \pm 0.15$  ve  $0.56 \pm 0.61$  olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ). 2. aydaki yabancı cisim hissi yakınmasının skor ortalaması sırası ile  $0.65 \pm 0.43$  ve  $1.08 \pm 0.87$  olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ). Bunlar dışındaki yakınmalarda iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Grup 1 (BTSK)'de 5. dakikada kızarıklık yakınmasının skor ortalaması  $0.06 \pm 0.14$ , Grup 3 (LTSK)'de  $0.79 \pm 0.71$  olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ). İkinci aydaki kızarıklık yakınmasının skor ortalaması sırası ile  $0.12 \pm 0.15$  ve  $1 \pm 1.02$  olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki olarak ileri düzeyde anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.001$ ). 5. dakikadaki yanma-batma yakınmasının skor

ortalaması sırası ile  $0.94 \pm 0.73$  ve  $0.53 \pm 0.34$  olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ). Bunlar dışındaki yakınmalarda iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Grup 2 (DTSK)'de 5. dakikada kızarıklık yakınmasının skor ortalaması  $0.29 \pm 0.21$ , Grup 3 (LTSK)'de  $0.79 \pm 0.71$  olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ). İkinci aydaki kızarıklık yakınmasının skor ortalaması sırası ile  $0.56 \pm 0.15$  ve  $1 \pm 1.02$  olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ). 5. dakikadaki kaşıntı yakınmasının skor ortalaması sırası ile  $0.56 \pm 0.39$  ve  $0.26 \pm 0.37$  olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiki açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.05$ ).

Bunlar dışındaki yakınmalarda iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ortalama skorlara baktığımızda grup 1 (brimonidin/ timolol), grup 2 (dorzolamid/ timolol) ve grup 3 (latanoprost/ timolol) için 5. dakikada sırası ile  $0.44 \pm 0.51$ ,  $0.55 \pm 0.32$  ve  $0.49 \pm 0.41$  olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı. 2. ayda kaydedilen ortalama skorlar ise sırası ile  $0.41 \pm 0.39$ ,  $0.60 \pm 0.71$  ve  $0.51 \pm 0.65$  olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı. ( $p > 0.05$ ). Grup 1 (BTSK)'de uykuya meyil yakınması olan bir hasta dışında hiçbir hastada sistemik yan etkiye rastlanmadı. Grup 2 (DTSK)'de ve Grup 3 (LTSK)'te birer hastada şiddetli kapak ödemi, korneal epitelyopati ve konjonktival hiperemi gözlemlendi. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı ve tedavileri için konsülte edildi. Bu hastaların dışında ciddi oküler ve sistemik yan etki görülmedi.

**Tablo 2.** Grup 1 (BTSK) ve grup 2 (DTSK)'nin yan etki skorlarının karşılaştırılması

Semptomlar	Beşinci dakikadaki skor ortalaması			İkinci aydaki skor ortalaması		
	Grup 1	Grup 2	p	Grup 1	Grup 2	p
Kızarıklık $\pm$ SD	$0.06 \pm 0.14$	$0.29 \pm 0.21$	<b>0.032</b>	$0.12 \pm 0.15$	$0.56 \pm 0.61$	<b>0.044</b>
Yanma-batma $\pm$ SD	$0.94 \pm 0.73$	$0.88 \pm 0.69$	$>0.05$	$0.71 \pm 0.81$	$0.58 \pm 0.43$	$>0.05$
Y.C. hissi $\pm$ SD	$0.56 \pm 0.41$	$0.76 \pm 0.52$	$>0.05$	$0.65 \pm 0.43$	$1.08 \pm 0.87$	<b>0.041</b>
Kaşıntı $\pm$ SD	$0.38 \pm 0.27$	$0.56 \pm 0.39$	$>0.05$	$0.35 \pm 0.31$	$0.5 \pm 0.35$	$>0.05$
Oküler ağrı $\pm$ SD	$0.29 \pm 0.19$	$0.29 \pm 0.11$	$>0.05$	$0.23 \pm 0.18$	$0.31 \pm 0.23$	$>0.05$
Ortalama skor $\pm$ SD	$0.44 \pm 0.51$	$0.55 \pm 0.32$	$>0.05$	$0.41 \pm 0.39$	$0.60 \pm 0.71$	$>0.05$

$p < 0.05$ = istatistiksel anlamlılık SD= Standart deviasyon, Grup 1= Brimonidin tartrat %0.2 / timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu, Grup 2= DTSK= Dorzolamid hidroklorür %0.2 / timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu.

**Tablo 3.** Grup 1 (BTSK) ve grup 3 (LTSK)'ün yan etki skorlarının karşılaştırılması

Semptomlar	Beşinci dakikadaki skor ortalaması			İkinci aydaki skor ortalaması		
	Grup 1	Grup 3	p	Grup 1	Grup 3	p
Kızarıklık $\pm$ SD	$0.06 \pm 0.14$	$0.79 \pm 0.71$	<b>0.017</b>	$0.12 \pm 0.15$	$1 \pm 1.02$	<b>&lt;0.001</b>
Yanma-batma $\pm$ SD	$0.94 \pm 0.73$	$0.53 \pm 0.34$	<b>0.044</b>	$0.71 \pm 0.81$	$0.42 \pm 0.53$	$>0.05$
Y.C. hissi $\pm$ SD	$0.56 \pm 0.41$	$0.45 \pm 0.42$	$>0.05$	$0.65 \pm 0.43$	$0.53 \pm 0.67$	$>0.05$
Kaşıntı $\pm$ SD	$0.38 \pm 0.27$	$0.26 \pm 0.37$	$>0.05$	$0.35 \pm 0.31$	$0.42 \pm 0.38$	$>0.05$
Oküler ağrı $\pm$ SD	$0.29 \pm 0.19$	$0.42 \pm 0.51$	$>0.05$	$0.23 \pm 0.18$	$0.19 \pm 0.17$	$>0.05$
Ortalama skor $\pm$ SD	$0.44 \pm 0.51$	$0.49 \pm 0.51$	$>0.05$	$0.41 \pm 0.39$	$0.51 \pm 0.65$	$>0.05$

$p < 0.05$ = istatistiksel anlamlılık,  $p < 0.001$ = ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık istatistiksel, SD= Standart deviasyon, Grup 1= Brimonidin tartrat %0.2 / timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu, Grup 3= Latanoprost %0.005 / timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu.

**Tablo 4.** Grup 2 (DTSK) ve grup 3 (LTSK)'nin yan etki skorlarının karşılaştırılması

Semptomlar	Beşinci dakikadaki skor ortalaması			İkinci aydaki skor ortalaması		
	Grup 2	Grup 3	p	Grup 2	Grup 3	p
Kızarıklık $\pm$ SD	$0.29 \pm 0.21$	$0.79 \pm 0.71$	<b>0.021</b>	$0.56 \pm 0.61$	$1 \pm 1.02$	<b>0.033</b>
Yanma-batma $\pm$ SD	$0.88 \pm 0.69$	$0.53 \pm 0.34$	$>0.05$	$0.58 \pm 0.43$	$0.42 \pm 0.53$	$>0.05$
Y.C. hissi $\pm$ SD	$0.76 \pm 0.52$	$0.45 \pm 0.42$	$>0.05$	$1.08 \pm 0.87$	$0.53 \pm 0.67$	$>0.05$
Kaşıntı $\pm$ SD	$0.56 \pm 0.39$	$0.26 \pm 0.37$	<b>0.035</b>	$0.5 \pm 0.35$	$0.42 \pm 0.38$	$>0.05$
Oküler ağrı $\pm$ SD	$0.29 \pm 0.11$	$0.42 \pm 0.51$	$>0.05$	$0.31 \pm 0.23$	$0.19 \pm 0.17$	$>0.05$
Ortalama skor $\pm$ SD	$0.55 \pm 0.32$	$0.49 \pm 0.51$	$>0.05$	$0.60 \pm 0.71$	$0.51 \pm 0.65$	$>0.05$

$p < 0.05$ = istatistiksel anlamlılık, SD= Standart deviasyon, Grup 2= DTSK= Dorzolamid hidroklorür %0.2 / timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu, Grup 3= Latanoprost %0.005 / timolol maleat %0.5 sabit kombinasyonu.

## TARTIŞMA

Glokomun başlangıç tedavisi, göz içi basıncını düşürmek üzere bir veya daha fazla glokom ilacının topikal kullanılmasına dayanmaktadır. PAAG'da göz içi basıncı tek bir ilaçla hedeflenen düzeylere gerilemezse, cerrahi tedaviden önce birden çok ilacı bir arada kullanmak gerekebilir. Çalışmamızda incelenen ilaçlar birbirinden farklı etki mekanizmalara sahiptirler. DTSK; aköz hümeür üretimini azaltarak, BTKS ve LTKS ise aköz hümeür yapımını azaltarak ve uvea-skleral dışı akımı artırarak etki gösterir. Birden çok ilacın bir arada tedavide kullanılması hastaların tedaviye uyumunu güçleştirmektedir. Sabit kombinasyon ilaçlar, damla uygulama süresi ve sayısını azaltacağından, hastaların tedaviye uyumunu arttırabilirler (4). Ancak tedavi esnasında yanma-batma, kaşıntı ve benzeri semptomlar gelişen hastaların zaman zaman ilaç kullanımına ara vererek tedavilerini aksattıkları bilinmektedir. Glokom tedavisinde uzun süreli kullanılan ilaçların gözyaşı fonksiyonlarına olumsuz etkileri hastaların ilaca uyumunu azaltmaktadır. Birçok araştırmacı antiglokomatözlerin gözyaşı fonksiyonlarında azalma yaptığını ve bazı semptomlara yol açtığını bildirmişlerdir (5,6). Ancak bazı araştırmacılar da gözyaşı fonksiyonlarına etki etmediğini belirtmişlerdir (7-9). Erşahin ve ark. (8) tarafından yapılan bir çalışmada 12 hafta süre ile beta-bloker kullanımının gözyaşı fonksiyonlarına önemli bir etkilerinin olmadığı bildirilmiştir. Başmak ve ark. (10) da en az 12 ay süreyle antiglokomatöz ilaç kullanımının gözyaşı fonksiyon testlerinde değişiklik yapmadığını, ancak oküler yüzey değişiklikleri yaptıklarını bildirmiştir. Çalışma sürelerinin birbirinden farklı olması, sonuçlarında etkilemiş gibi görünmektedir.

İrritatif ve toksik reaksiyonlar antiglokomatözlerin kendisine bağlı olabileceği gibi içerdikleri prezervanlara bağlı olarak da gelişebilir. Her göz damlasında koruyucu olarak kullanılan bazı maddeler mevcuttur. Prezervansız antiglokomatözlerin kullanılmasının irratif semptomları ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Antiglokomatözlerin ilk kullanıldığı yıllarda fenil merkürük nitratla tamponlanması sonucu yaygın atipik bant keratopatilerin görülmüştür. Daha sonraları tamponlanma değiştirilerek bu yan etki ortadan kaldırılmıştır (11). Kullandığımız damla adedi arttıkça, gözdeki koruyucu madde maruziyeti de artmaktadır. Sabit kombine ilaçlar bu nedenle göz yüzeyinde koruyucu madde ile teması azaltmaktadır. İn vitro çalışmalarda, göz damlalarında koruyucu madde olarak kullanılan benzalkonium klorid'in kornea epiteline zararlı olduğu gösterilmiştir (12). Crichton ve ark. (13)

yaptığı çalışmada topikal prostoglandin analoglarının göz üzerindeki yan etkileri incelenmiştir. Hastalarda konjunktival hiperemi, yanma-batma ve göz yaşı filmi kırılma zamanı değerlendirilmiştir. Oniki hafta süreli çalışma sonucunda farklı prezervan maddeler içeren ilaçlarda benzer düzeyde yan etkiler kaydedilmiştir.

Yine prostoglandin analogları üzerinde yapılan 12 haftalık bir çalışmada orta şiddetli kızarıklık yakınması sıkça karşılaşılabilen bir yan etkidir denilmiştir (14).

Sanseau ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada, ağza acı tat gelmesi ve baş ağrısı gibi yan etkiler kaydedilmiştir. Bahsi geçen yan etkiler çok az sayıda hastada görülmüştür. İki sabit kombine topikal ilacın karşılaştırıldığı çalışmada yan etki oranları benzer bulunmuştur (15). Craven ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmada PAAG hastalarında BTKS başlanmış ve oküler yan etkiler kaydedilmiştir. Buna göre 3. ay sonunda BTKS kullanan hastalarda en sık yanma, ikinci sırada batma ve üçüncü sırada da kaşıntı yakınması kaydedilmiştir (16). Garcia-Sanchez ve ark.'nın (17) yaptığı çalışmada LTKS başlanan hastalarda yakınmalar kaydedilmiştir. Hastaların belirli bir kısmında tolere edilebilir düzeyde oküler yan etkiler, çok azında ise sistemik yan etkiler kaydedilmiştir (17). Özkurt ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada ise hastalara LTKS başlanmıştır. Yanma-batma, kaşıntı ve kızarıklık şikayetleri kaydedilmiş ancak bu yan etkiler tolere edilebilir düzeyde bulunmuştur (18). Solish ve ark.'nın (19) yaptığı bir diğer çalışmada DTSK kullanan hastalarda tolere edilebilir düzeyde yanma ve batma yakınması kaydedilmiştir (19). Chan ve ark.'nın (3) çalışmasında BTKS ve DTSK oküler tolerabilite ve yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Hastaların bir gözüne BTKS diğer gözüne DTSK başlanmıştır. Hastaların şikayetleri ve yan etkiler OKS kullanılarak 30-40. saniyelerde ve 5. dakikada kaydedilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada 5. dakikada hasta şikayetlerinin ve yan etkilerin her iki grup için benzer olduğu söylenmiştir. Sadece 30-40. saniyelerdeki değerlendirme göz önünde bulundurulduğunda BTKS grubu hastalar için daha rahat bir kullanıma sahiptir denilmiştir (3). Yapılan tüm bu çalışmalar bizim çalışma sonuçlarımızı desteklemektedir. Ancak çalışmamızda hasta sayısının az olması, çalışmanın tek merkezli olması ve çalışma süresinin kısa tutulması araştırmanın kısıtları olarak görülebilir. Hastaların her iki gözüne aynı ilacın uygulanması, kullanım rahatlığı ve çalışmanın güvenilirliği açısından bir avantaj olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak ortalama yan etki skorlamasında her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Yine her üç grupta da yan etkiler tolere edilebilir düzeydeydi. Bununla birlikte hastaların daha uzun süreli takibine, floresein ile korneal boyanmaya, Schirmer testi ve korneal kırılma zamanı gibi ileri objektif testlere ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Hollows FC, Graham PA. Intraocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. Br J Ophthalmol 1966;50:570-86.
2. Shield MB. Textbook of glaucoma, 3rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1992;26:405-6.
3. Chan K, Testa M, McCluskey P. Ocular comfort of combination glaucoma therapies: Brimonidin 0.2% / timolol 0.5% compared with dorzolamid 0.2% / timolol 0.5%. J of Ocular Pharmacology and Therapeutics 2007;23:372-6.
4. Sheerwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM et al. Twice-daily 0.2% brimonidine/ 0.5% timolol fixed combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: A 12-month randomized trial. Arch Ophthalmol 2006;124:1230-8.

5. Cvetkovic D, Parunovic A, Kontie DJ. Konjunktivale Veraengederungen bei der lokalen laengjahrigen medikamentösen therapie des glaucomas. Fortschr Ophthalmol 1986;83:407-9.
6. Elcioglu M, Gozum N, Urgancioglu M, Turker G, Sansoy N, Erbeni T. Pilokarpin ve/veya timolol maleat kullanan hastalarda konjunktiva sitolojisinin ve gözyaşı fonksiyon testlerinin özellikleri. Köker ÖF, Ersöz TR, Mürşitoğlu M ve ark, editörler, TOD 23. Ulus Kong Bült, Çukurova Üniv Basımevi, Adana,1989:324-6.
7. Steward RH, Kimbrough RL, Ward RL. Betaxolol and timolol: A six month double blind comparison. Arch Ophthalmol 1986;104:64-8.
8. Ersahin C, Izgi B, Manav G, Turker G. %0.5 Betaxolol HCl ve % 0.5 timolol maleatın gözyaşı yapım ve niteliğine etkisi. T Oft Gaz 1992;22:358-63.
9. Feghali JG, Kaufman PL, Radius RL, Mandell A. A comparison of betaxolol and timolol in open angle glaucoma. Ophthalmol 1986;93(8):117.
10. Başmak H, Yıldırım N, Cantürk E, Başer G, Yurdakul S. Topikal. Beta-bloker kullanan olguların gözyaşı fonksiyon testlerine impresyon sitolojisi sonuçları. MN Oftalmoloji 1995;2:106-8.
11. Kennedy RE, Roca PD, Landers PH. Atypical band keratopathy in glaucomatous patients Am J Ophthalmol 1971;72:917-22.
12. De Saint Jean M, Debbosch C, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Boudovin C. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an invitro model of conjunctival cells. Curr Eye Res 2000;20: 85-94.
13. Crichton AC, Vold S, Williams JM, Hollander DA. Ocular surface tolerability of prostaglandin analogs and prostamides in patients with glaucoma or ocular hypertension. Adv Ther. 2013;30(3):260-70.
14. Chander A, Kapoor H, Thomas S. Comparison of the efficacy and safety of bimatoprost (0.03%) and travoprost (0.004%) in patients with primary open angle glaucoma. Nepal J Ophthalmol. 2013;5(9):75-80.
15. Sanseau A, Sampaolesi J, Suzuki ER Jr, Lopes JF, Borel H. Preference for a fixed combination of brinzolamide/timolol versus dorzolamide/timolol among patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Clin Ophthalmol. 2013;7(2):357-62.
16. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, Cheetham JK, Schiffma R. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther 2005;21:337-48.
17. Garcia-Sanchez J, Rouland JF, Spiegel D, Pajic B, Cunliffe I, Traverso C, et al. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with the unfixed combination of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. A six month, evaluator masked, multicentre study in Europe. Br J Ophthalmol 2004;88:877-83.
18. Ozkurt YB, Sengor T, Evciman T, Haboglu M, Bas G, Aydin S. Administration of the fixed combination of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% in glaucoma patients with an intraocular pressure over 30 mmHg. Clin Ophthalmol 2009;3:337-9.
19. Solish AM, DeLucca PT, Cassel DA, Kolodny AH, Hustad CM, Skobieranda F. Dorzolamide/timolol fixed combination versus concomitant administration of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure: A 3-month comparison of efficacy, tolerability, and patient-reported measures. J Glaucoma 2004;13:149-57.

Received/Başvuru: 16.06.2013, Accepted/Kabul: 11.07.2013

#### Correspondence/İletişim

Murat Atabey ÖZER  
Sevgi Hastanesi, Göz Hastalıkları, MALATYA  
Tel: 0422 3255555  
E-mail: dratabeyozer@ya.ru

#### For citing/Atf için:

Ozer MA, Yildirim C. Examination of the ocular tolerability of topical fixed combinations drug treatments in patients with primary open-angle glaucoma. J Turgut Ozal Med Cent 2014;21:27-32 DOI: 10.7247/jtomc.2013.972