

## Primer Açık Açılı Glokomda; Akşam veya Sabah Tek Doz Uygulanan Latanoprostun Göz İçi Basıncına Etkisinin, Timolol Maleat ile Karşılaştırılması

Ufuk Elgin (\*), Bayazıt İlhan (\*), Aygen Batman (\*), Ragıp Gürsel (\*), Bülent Çankaya (\*\*), Orhan Zilelioğlu (\*\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** Yeni teşhis edilmiş primer açık açılı glokom olgularında; akşam veya sabah tek doz olarak uygulanan latanoprost'un göz içi basıncına (GİB) etkisinin, timolol maleat ile karşılaştırılması

**Yöntem:** Primer açık açılı glokom teşhisini yeni almış ve daha önce hiç antiglokomatöz ajan kullanmamış olan 75 hastanın 150 gözü 6 aylık prospektif çalışmaya alındı. Hastalar, randomize olarak 3 gruba ayrıldı; ilk gruptaki 25 hastanın 50 gözüne %0.005'lik latanoprost 1x1 (St:21.00), ikinci gruptaki 25 hastanın 50 gözüne %0.005'lik latanoprost 1x1 (St:09.00) ve son gruptaki 25 hastanın 50 gözüne ise %0.5'lik timolol maleat 2x1 (St: 8.00-20.00) önerildi.

**Bulgular:** 6 ayın sonunda; latanoprost akşam tek doz kullanan grupta, ortalama GİB değerinin 23.3mmHg'den (SD 1.1) 17.4mmHg'ya (SD 1.3), latanoprost sabah tek doz kullanan grupta 23.1mmHg'den (SD 1.1) 17.9mmHg'ya (SD 0.9), timolol maleat 2x1 kullanan son grupta ise 23.2mmHg'dan (SD 1.3) 18.5mmHg'ya (SD 0.8) düştüğü görüldü.

Her üç grupta da tedavi öncesi ölçümlere göre, GİB'nin anlamlı olarak düştüğü görüldü (p=0.0000). Ayrıca 1x1 sabah veya akşam tek doz %0.005'lik latanoprost kullanılan ilk 2 grupta, timolol maleat kullanılan 3. gruba oranla GİB'nin daha fazla düştüğü tespit edildi (p=0.0000). Tüm gruplar kıyaslandığında ise; 1x1 akşam tek doz %0.005'lik latanoprost kullanılan ilk grupta, diğer iki gruba oranla GİB değerlerinin tedavi sonrası daha çok düştüğü gözlemlendi (p=0.000).

**Tartışma:** Tek doz kullanılan latanoprost, 2x1 timolol maleata oranla GİB değerlerini daha etkili düşürmektedir. Ayrıca akşam uygulanmasıyla, bu etki sabaha oranla daha da artmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** PAAG, latanoprost, timolol maleat

### SUMMARY

#### Comparison of the Effects on Intraocular Pressure of Latanoprost Applied Once Daily Evening or Morning with Timolol

**Aims:** To compare the effect on intraocular pressure (IOP) of %0.005 latanoprost applied once daily evening or morning, with %0.05 timolol applied twice daily.

**Methods:** A 6 month randomized study in which three parallel groups were undertaken. Seventy-five patients were randomized, 50 eyes of 25 patients to latanoprost in the evening, 50

(\*) Uzm. Dr., SSK Ankara Ulucanlar Göz Eğitim Hastanesi II. Göz Kliniği

(\*\*) Uzm. Dr., SSK Afyon Hastanesi

(\*\*\*) SSK Ankara Ulucanlar Göz Eğitim Hastanesi II. Göz Kliniği, Klinik şefi

Mecmuaya Geliş Tarihi: 09.02.2001

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 09.08.2001

Kabul Tarihi: 02.04.2003

eyes of 25 patients to latanoprost in the morning and 50 eyes of 25 once to timolol applied twice daily.

**Results:** After 6 months, latanoprost in the evening reduced IOP from 23.3 (SD 1.1) to 17.4 mmHg (SD 1.3), latanoprost in the morning, from 23.1 (SD 1.1) to 17.9 mmHg (SD 0.9) and timolol applied twice daily, from 23.2 (SD 1.3) to 18.5 mmHg (SD 0.8). The effect on IOP of latanoprost in the evening is superior to that of latanoprost in the morning and also effects on IOP of both of them are superior to that of timolol applied twice daily. The results were statistically significant ( $P=0.000$ ).

**Conclusion:** Latanoprost applied once daily in the evening is more effective than itself applied in the morning and timolol maleat applied twice daily in reducing IOP.

**Key Words:** POAG, latanoprost, timolol maleat

## GİRİŞ

Glokom, tüm dünyada, körlük nedenleri içerisinde ilk sıralarda yer almaktadır. Bu sebepten dolayı, hastalıkla mücadelede her geçen gün, yeni medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri ortaya çıkarılmaktadır.

Medikal tedavide son seçeneklerden biri de, bir prostoglandin  $F_{2\alpha}$  - izopropil ester analogu olan latanoprosttur (PHXA41) (1-7). Uvea-skleral akımı artırarak göz içi basıncını (GİB) düşürmektedir (8-10). Genelde %0.005 konsantrasyonunda ilaç formu kullanılsa da; %0.035, %0.015, %0.01, %0.0025, %0.06 gibi değişik konsantrasyonlarla yapılmış çalışmalar da bulunmaktadır (11-13). Uzun etki süresinden dolayı tek doz olarak uygulanan ilacın; sabah veya akşam kullanımları karşılaştırıldığında ise, akşam tatbikinin daha etkili olduğu gözlenmektedir (14-16).

Altı aylık bu prospektif çalışmadaki amacımız; 1x1 akşam veya sabah dozu olarak uygulanan %0.005'lik latanoprostun, bir referans ilacı olarak gördüğümüz 2x1 kullanılan %0.5'lik timolol maleat ile, göz içi basıncı düşürme etkinliğini karşılaştırmaktır.

## GEREÇ YÖNTEM

SSK Ulucanlar Göz Eğitim Hastanesi II. Göz Kliniği Glokom Bölümüne Şubat 2000-Aralık 2000 dönemi arasında başvuran ve kendilerinde primer açık açılı glokom (PAAG) yeni teşhis edilen, daha önce hiçbir antiglokomatöz ilaç kullanmamış ve de basit refraksiyon kusuru dışında hiçbir oküler hastalığı olmayan 75 hastanın toplam 150 gözü çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların hepsine rutin göz muayeneleri yapılmış; Goldmann aplanasyon tonometrisi ile ölçülen GİB değerleri 21mmHg'den (3 gün sabah-akşam ölçüm yapılarak), +90 dioptri lens ile yapılan fundus muayenesinde c/d oranları ise 0.3'den yüksek bulunarak ve ayrıca Goldmann üç aynalı lens ile yapılan gonioskopik incelemede açık açı ve Humphrey perimetrik incelemede görme ala-

nında nazal step, arkuat skotom, periferik daralma ve kör noktada genişleme gibi glokomatöz defektler saptanarak, PAAG teşhisi konmuştur. Hastalar randomize olarak, latanoprost 1x1 akşam, latanoprost 1x1 sabah ve timolol maleat gruplarına ayrılmıştır. Latanoprost gruplarındaki gözlerin açık renk olmamasına dikkat edilmiştir.

Latanoprost 1x1 akşam grubundaki 25 hastadan, 14'ü kadın 11'i erkek olup; yaş ortalaması 58 (49-69 yaş, SD 4.9) olarak saptanmıştır. Bu grupta tedavi öncesi GİB değeri ortalama 23.3 mmHg (21-25 mmHg, SD 1.1) bulunmuştur. Hastaların 50 gözüne, %0.005'lik latanoprost 1x1 dozuyla gece st:21.00 da önerilmiştir.

Latanoprost 1x1 sabah grubundaki 25 hastadan, 13'ü kadın 12'si erkek olup; yaş ortalaması 58.5 (50-70 yaş, SD 5.8) olarak saptanmıştır. Bu grupta tedavi öncesi GİB değeri ortalama 23.1 mmHg (22-25 mmHg, SD 1.1) bulunmuştur. Hastaların 50 gözüne, %0.005'lik latanoprost 1x1 dozuyla sabah st:09.00 da önerilmiştir.

Timolol grubundaki 10'u kadın, 15'i erkek 25 hastanın ise; ortalama yaşı 62.5 (52-71 yaş, SD 5.4), tedavi öncesi ortalama GİB değeri 23.2mmHg (21-26mmHg, SD 1.3) olarak bulunup, toplam 50 göze %0.5'lik timolol maleat 2x1 (st 08.00-20.00) önerilmiştir.

## BULGULAR

Her üç gruptaki hastaların tedavi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası GİB değerleri karşılaştırılmıştır.

Latanoprost 1x1 akşam grubundaki 25 hastanın 50 gözündeki; 6.ayda ortalama GİB değeri 17.4mmHg (SD 1.3) olup, 15 ile 19mmHg arasında bulunmuştur. Tedavi öncesi GİB değerlerinden farkı ise; 4 ile 8mmHg arasında olup, ortalama 5.8mmHg (SD 0.9) olarak saptanmıştır.

Latanoprost 1x1 sabah grubundaki 25 hastanın 50 gözündeki; 6.ayda ortalama GİB değeri 17.9mmHg (SD

**Tablo 1.** Hasta gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları

Özellik	Latanoprost akş.	Latanoprost sab.	Timolol 2x1
Ortalama yaş:	58 ± 4.9	58.5 ± 5.8	62.5 ± 5.4
Maksimum yaş:	69	70	71
Minimum yaş:	49	50	52
Kadın hasta no:	14	13	10
Erkek hasta no:	11	12	15

Akş: Akşam Sab; Sabah

0.9) olup, 16 ile 19mmHg arasında bulunmuştur. Tedavi öncesi GİB değerlerinden farkı ise; 4 ile 6mmHg arasında olup, ortalama 5.2mmHg (SD 0.8) olarak saptanmıştır.

Timolol grubundaki 25 hastanın 50 gözünde; 6. ayda, ortalama GİB değeri 18.5mmHg (SD 0.8) olup, 17 ile 20mmHg arasında değiştiği görülmüştür. Tedavi öncesi değerlerden farkı ise; ortalama 4.7mmHg (SD 1.2) olup, 3 ile 6mmHg değerleri arasında saptanmıştır.

Her üç gruptaki hastaların toplam 150 gözünde, 6 aylık çalışma döneminde tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek düzeyde oküler ve sistemik yan etkiye rastlanmamıştır ve tüm hastalar çalışma dönemini tamamlamıştır.

Sonuçlar istatistiksel olarak t-test ve paired t-test teknikleriyle değerlendirilmiştir. Her üç grupta da kullanılan ilaçların, tedavi öncesi değerlere göre GİB'ni anlamlı olarak düşürdüğü görülmüştür (p=0.0000). Üç grup birbirleriyle kıyaslandığında ise; sabah veya akşam tek doz kullanılan %0.005'lik latanoprostun %0.5'lik timolol maleata oranla, GİB'ni istatistiksel olarak an-

lamlı ölçüde daha fazla düşürdüğü saptanmıştır (p=0.0000). Akşam tek doz %0.005'lik latanoprostun kullanıldığı birinci grupta ise, diğer iki gruba oranla GİB değerlerinin daha anlamlı olarak düştüğü gözlenmiştir (p=0.000).

Her üç gruptaki yaş ortalamaları ise, Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak incelenmiştir. Latanoprost sabah ve akşam grupları arasında, yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (P=0.514). Timolol grubundaki hastaların yaş ortalamaları ise; gerek latanoprost sabah grubu (P=0.016), gerekse latanoprost akşam grubundaki (P=0.004) hastalarının yaş ortalamalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Son dönemlerde glokom medikal tedavisinde, bir Prostaglandin F<sub>2alfa</sub> analogu olan %0.005'lik latanoprost, gerek diğer ilaçlarla kombine, gerekse tek başına olduk-

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve sonrasında her iki grupta GİB değerleri

GİB Değeri	Latanoprost akş.	Latanoprost sab.	Timolol Grubu
TÖ ort GİB	23.3 ± 1.1 mmHg	23.1 ± 1.5 mmHg	23.2 ± 1.3 mmHg
TÖ min GİB	21mmHg	22mmHg	21mmHg
TÖ maks GİB	25mmHg	25mmHg	26mmHg
6. ay ortalama	17.4 ± 1.3 mmHg	17.9 ± 0.9 mmHg	18.5 ± 0.8 mmHg
6. ay min	15mmHg	16mmHg	17mmHg
6. ay maks	19mmHg	19mmHg	20mmHg
Ortalama fark	5.8 ± 0.9 mmHg	5.2 ± 0.8 mmHg	4.7 ± 1.2 mmHg

TÖ: Tedavi öncesi Min: Minimum Maks: Maksimum

ça sık olarak kullanılmaktadır (17-26). 1x1 kullanım kolaylığı, tedavideki yerini daha da sağlamlaştırmaktadır. PAAG dışında, normotensif glokom olgularında da başarılı sonuçlar alınmaktadır (27). Gece tatbik edildiğinde daha efektif olan etkisinin mekanizması halen tam olarak aydınlatılamasa da, siliyer kaslardaki ekstrasellüler matrikse etkiyerek, uvea-skleral akımı arttırdığı bilinmektedir (8-10,14-16).

Bu çalışmada, hastalıkları yeni teşhis edilmiş ve daha önce hiçbir antiglokomatöz ilaç kullanmamış PAAG olgularında, 2x1 uygulanan %0.5'lik timolol maleat ile, 1x1 akşam veya sabah tek doz uygulanan %0.005'lik latanoprost'un, altıncı aydaki tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Çalışma dönemi sonunda; gerek timolol maleat 2x1, gerekse akşam veya sabah tek doz olarak latanoprost kullanan hastalarda GİB değerleri, tedavi öncesi değerlere oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Timolol maleat kullanılan grup ile latanoprost kullanan hastaların altıncı aydaki GİB değerleri kıyaslandığında ise; gerek akşam gerekse sabah tek doz kullanılan latanoprostun, timolol maleata oranla GİB değerlerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir. Her üç grup birbirleriyle kıyaslandığında ise; akşam tek doz latanoprost kullanılan grupta GİB değerlerinin, diğer iki gruba oranla daha fazla düştüğü görülmüştür. Her üç gruptaki hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında ise; timolol grubundaki hastaların yaş ortalamaları, diğer iki gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazla bulunmuştur. Latanoprost sabah ve akşam gruplarındaki hastaların yaş ortalamaları arasında ise anlamlı fark izlenmemiştir. Timolol grubu yaş ortalaması diğer iki gruba oranla yüksek bulunsada; 1x1 latanoprost akşam uygulamasının, gerek 1x1 latanoprost sabah gerekse 2x1 timolol maleat'a oranla daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Timolol maleat ile latanoprostun karşılaştırıldığı Camras ve ark(27) ile Watson ve ark(28) tarafından daha önce yapılan çalışmalarda da, 2x1 kullanılan timolol maleta oranla 1x1 kullanılan latanoprostun, GİB değerlerini, istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla düşürdüğü görülmüştür.

Latanoprostun akşam veya sabah tek doz uygulamasının GİB değerlerine etkisinin araştırıldığı Sherwood ve ark(14) ile Alm ve ark(15) tarafından yapılan çalışmalarda da, akşam tek doz uygulamanın sabah uygulamaya oranla daha etkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, %0.005'lik latanoprostun özellikle akşam tek doz uygulamasının, gerek etkinlik gerekse 1x1 lik kullanım kolaylığından ötürü, PAAG olgularında iyi bir tedavi alternatifi olduğu görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Stjernscantz J, Resul B, et al: Phenyl substituted prostaglandin analogs for glaucoma treatment. *Drugs Future* 1992; 17: 691-704.
2. Linden C, Alm A, et al: Prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma. *Drugs and Aging* 1999; 14: 387-398.
3. Racz P, Ruzsonyi M, et al: Maintained intraocular pressure reduction with once-a-day application of a new prostaglandin F<sub>2alpha</sub> analogue. *Arch Ophthalmol* 1993;111: 657-661.
4. Bito LZ, Camras CB, et al: The ocular hypotensive effects of topically applied prostaglandins on eyes of experimental animals. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 312: 349-368.
5. Wang RF, Camras CB, et al: Effects of prostaglandins and their esters in glaucomatous monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 2466-2470.
6. Villumsen J, Alm A, et al: ProstaglandinF<sub>2alpha</sub>-isopropylester eye drops: effect on intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1989; 73: 975-979.
7. Stjernschantz J, Resul B, et al: Phenyl-substituted prostaglandin esters-effects in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991; 32: 1257.
8. Ziai N, Dolan JW, et al: The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new ProstaglandinF<sub>2alpha</sub> analog, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1351-8.
9. Toris CB, Camras CB, et al: Effects of PhXA41, a new ProstaglandinF<sub>2alpha</sub> analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmol* 1993; 100(9): 1297-304.
10. Alm A, Villumsen J, et al: Intraocular pressure reducing effect of PhXA41 in patients with increased eye pressure. *Ophthalmol* 1993; 100: 1312-17.
11. Diestelhorst M, Roters S, et al: The effect of latanoprost 0.005% once daily versus 0.0015% twice dailey on intraocular pressure and aqueous humor protein concentration in glaucoma patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:20-6.
12. Hotehama Y, Mishima HK, et al: Clinical efficacy of PhXA41 and PhXA34, for glaucoma treatment. *Jpn J Ophthalmol* 1993; 37:259-69.
13. Hotehama Y, Mishima HK, et al: Ocular hypotensive effect of PhXA41 in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 1993; 37: 270-4.
14. Sherwood MB, Migdal CS, et al: Initial treatment of glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1985; 37: 293-305.
15. Alm A, Stjernschantz J, et al: Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. *Ophthalmol* 1995; 102(12): 1743-52.
16. Nagasubramanian S, Sheth GP, et al: Intraocular pressure reducing effect of PhXA41 in ocular hypertension. *Ophthalmol* 1993; 100: 1305-11.

17. Racz P, Ruzsonyi MR, et al: Around-the-clock intraocular pressure reduction with once-daily application of latanoprost by itself or in combination with timolol. *Arc Ophthalmol* 1996; 114: 268-73.
18. Rulo A, Greve EL, et al: Additive effect of latanoprost and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 899-902.
19. Camras CB, Wax M, et al: Latanoprost treatment for glaucoma: effects of treating for one year and of switching from timolol. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(3): 390-9.
20. Watson PG: The latanoprost study group. Latanoprost. Two years experience of its use in United Kingdom. *Ophthalmol* 1998; 105: 82-7.
21. Alm A, Widengard I, 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: 12-6.
22. Lee P, Shao H, et al: Additivity of prostoglandin F<sub>2</sub>alpha isopropyl ester to timolol in glaucoma patients. *Ophthalmol* 1991; 98: 1079-82.
23. Fristrom B, Nilsson SEG, et al: Interaction of PhXA41, with pilo carpine: a study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 662-5.
24. Linden C, Alm A, et al: Latanoprost and physostigmine have mostly additive ocular hypotensive effects in human eyes. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:857-61.
25. Widengard I, Maepa O, et al: Effects of latanoprost and dipivefrin, alone or combined, on intraocular pressure and on blood- aqueous barrier permeability. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:404-6.
26. Rulo AH, Greve EL, et al: Additive ocular hypotensive effect of latanoprost and acetazolamide. *Ophthalmol* 1997; 104: 1503-7.
27. Camras CB: The latanoprost study group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmol* 1996; 103:138-47.
28. Watson P: The latanoprost study group. A six month, randomized, double masked study comparing latanoprost with timolol. *Ophthalmol* 1996; 103: 126-37.