

Glokom Tedavisinde Prostaglandin Analoglarının Merkezi Kornea Kalınlığına Etkileri

The Effects of Prostaglandin Analogues on Central Corneal Thickness in Glaucoma Treatment

Pınar YÜKSEKKAYA¹, Emine ŞEN¹, F. Nur AKSAKAL², Tülay TUNA¹, Handan ÖZAL¹, Ufuk ELGİN³, Faruk ÖZTÜRK⁴

Klinik Çalışma

Original Article

ÖZ

Amaç: Prostaglandin (PG) analoglarının, merkezi kornea kalınlığı (MKK) üzerine uzun dönem etkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Yeni glokom tanısı alan 150 hastanın 300 gözü ileriye dönük olarak incelendi. Rastgele olarak üç gruba ayrılan hastaların gözlerine, birinci basamak tedavi olarak, Latanoprost (I. grup), Bimatoprost (II. grup) ve Travoprost (III. grup) başlandı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ırk ve başlangıç MKK ve göz içi basıncı (GİB) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tüm gruplarda, tedavi sonrası üçüncü, altıncı, 12, 18 ve 24. aylardaki GİB ile başlangıç GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. GİB'deki azalmanın en fazla II. grupta olduğu gözlemlendi. Başlangıç ortalama MKK (ort±SD), I. grup için 551.8±33.6 µm, II. grup için 555.3±33.8 µm, III. grup için 544.9±32.6 µm idi. Her üç grup için de, tedavi sonrası 3. aydaki MKK değerlerinde, tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel anlamlı azalma saptandı. Tedavi sonrası 3. ayda, MKK değerlerinde en fazla azalma ise III. grupta izlendi. I. grupta takip eden vizitlerdeki MKK değerleri, istatistiksel olarak başlangıç değerinden farklı değildi. II. grupta tedavi öncesi MKK değerlerine göre 12. ayda, travoprost kullanan III. grupta ise 6. ve 12. aydaki değerleri arasında, istatistiksel olarak fark mevcuttu.

Sonuç: PG analoglarının, GİB'da etkili bir kontrol sağlarken, MKK üzerinde geçici olarak azalmaya sebep olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Bimatoprost, göz içi basıncı, latanoprost, merkezi kornea kalınlığı, travoprost.

ABSTRACT

Amaç: To investigate the long-term effects of prostaglandin analogues (PG) on central corneal thickness (CCT).

Materials and Methods: 300 eyes of 150 cases with newly-diagnosed glaucoma, were studied prospectively. Latanoprost (group I), bimatoprost (group II) and travoprost (group III) monotherapy were begun as initial treatment, for the cases who were distributed into three groups randomly.

Results: There were not statistically significant differences among the groups for age, gender, race, and baseline values of intraocular pressure (IOP) and CCT. There were statistically significant decreases in IOPs at the post-treatment 3th, 6th, 12th, 18th, 24th months compared with the mean baseline values in all groups. The greatest decrease in IOP was seen to be in group II. The mean of the baseline CCT values 551.8±33.6 µm for the first, 555.3±33.8 µm for the second and 544.9±32.6 for the third group. Statistically significant decreases in CCT were detected at the post-treatment 3th month in all of the groups, compared with the baseline values. The highest decrease of CCT was seen in group III at the 3th month of the treatment. The CCT values of the group I at the following visits were not statistically significant different from baseline. In group II at the 12th month and also in group III at the 6th and 12th month of the treatment, the differences between the CCT values from baseline, were statically significant.

Conclusions: PG analogues were seen to provide a potent effect on IOP and to cause a temporary decrease in CCT.

Key Words: Bimatoprost, central corneal thickness, intraocular pressure, latanoprost, travoprost.

Glo-Kat 2009;4:162-167

Geliş Tarihi : 23/02/2009

Kabul Tarihi : 08/09/2009

Received : February 23, 2009

Accepted : September 08, 2009

- 1- S.B Ulucanlar Göz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz, Ankara, Uz. Dr.
- 2- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD, Ankara, Doç. Dr.
- 3- S.B Ulucanlar Göz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz, Ankara, Doç. Dr.
- 4- S.B Ulucanlar Göz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz, Ankara, Prof. Dr.

- 1- M.D., Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY
YÜKSEKKAYA P., drpinarnalca@yahoo.com
SEN E., eminesentr@yahoo.com
TUNA T.,
ÖZAL H.,
- 2- M.D. Associate Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Public Health Ankara/TURKEY
AKSAKAL N., nuraksakal@gmail.com
- 3- M.D. Associate Professor, Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY
ELGİN U., ufukelgin@superonline.com
- 4- M.D. Professor, Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY
ÖZTÜRK F., drfaruk2@yahoo.com

Correspondence: M.D. Pınar YÜKSEKKAYA
Ulucanlar Education and Research Hospital Eye Clinic Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Glokom basınca duyarlı bir optik nöropatidir. Göz içi basıncı (GİB) ölçümü, sadece glokom tanısı için değil, glokom seyrini belirlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılan önemli parametrelerden biridir.¹ 1957 yılında Goldmann ve Schmidt tarafından aplanasyon yöntemi ile GİB ölçümü tarif edildiğinden beri, merkezi kornea kalınlığı (MKK) ile GİB arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir² ve günümüzde MKK ölçümü özellikle glokom hastalarının tanı ve takibinde büyük önem taşımaktadır. Birçok çalışmada GİB ölçümleri ile MKK değerleri arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Bu yüzden bir hastada glokom açısından değerlendirme yapılırken GİB ölçümünün yanısıra MKK değerinin belirlenmesi son derece önemlidir.³

MKK'nın dinamik bir faktör olması, pek çok parametreden etkilenmesi ve zaman içerisinde değişkenlik göstermesi nedeni ile glokom kontrolünün etkin biçimde sağlanabilmesi için, tekrarlanan ölçümlere ihtiyaç duyulmaktadır. MKK'nın tek bir ölçümünün yeterli olmadığı, glokomlu hastaların tedavisinde kullanılan topikal ilaçların, zaman içerisinde MKK'nda değişikliklere sebep olabileceği gösterilmiştir.⁴⁻¹³ Prostaglandin (PG) analoglarının da, zaman içerisinde MKK değerinde azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir.⁹⁻¹¹

Bu çalışmada amacımız birinci basamak tedavide etkin GİB düşüşü sağlayan, kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin az olması nedeni ile günümüzde monoterapide yaygın olarak tercih edilen, farklı PG analoglarının, uzun dönem takipte MKK üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, hastanemiz 1. Göz Kliniği Glokom birimine, Mart 2006-Mart 2008 tarihleri arasında başvuran ve çeşitli tipte açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon (OHT) tanılarını yeni almış olan 150 hastanın 300 gözü dahil edildi. Tüm hastalar ileriye dönük olarak değerlendirildi. Rastgele olarak üç gruba ayrılan hastaların gözlerine, I. gruba latanoprost (Xalatan® %0.005), II. gruba bimatoprost (Lumigan® %0.03) ve III. gruba travoprost (Travatan® %0.004) birinci basamak tedavi olarak başlandı. I. grubu 58 (%38.7) hastanın 116 gözü, II. grubu 53 (%35.3) hastanın 106 gözü, III. grubu ise 39 (%26) hastanın 78 gözü oluştuyordu.

Tablo 1: Latanoprost, bimatoprost, travoprost kullanan grupların yaş, cinsiyet, tedaviye başlamadan önceki sol GİB ve MKK değerlerinin ortalaması.

	Yaş (Yıl) (ort±SD)	Cinsiyet (n) (Kadın/Erkek)	Başlangıç GİB (mmHg) (ort±SD)	Başlangıç MKK (µm) (ort±SD)
Latanoprost	57.8±12.1	33/25	22.6±3.8	551.8±33.6
Bimatoprost	56.7±12.8	34/19	22.7±5.3	555.3±33.8
Travoprost	56.2±13.4	26/13	22.1±4.0	544.9±32.6
P	0.82*	0.26**	0.75*	0.33*

GİB: Göz İçi Basıncı, MKK: Merkezi Kornea Kalınlığı. * Tek yönlü tekrarlayan varyans analiz testi, ** Pearson ki-kare testi.

Çalışmaya başlamadan önce, etik kurul onayı alınarak hastalara onam belgeleri imzalatıldı. Her hastanın yaş, cinsiyet, tanısı, tedaviye başlamadan önceki, ayrıca tedavi sonrası 3, 6, 12, 18. ve 24. aydaki düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, görme alanı, GİB, MKK, gonyoskopi, ön ve arka segment muayenesi değerlendirilerek kayıt altına alındı.

Çalışmamıza, tek ya da her iki gözünde yeni glokomu tanısı alan ve daha önce herhangi bir antiglokomatöz ilaç kullanım hikayesi olmayan 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Snellen görme eşeline göre 0.1 ve altı düzeltilmiş görme keskinliğine sahip, korneal hastalık, kuru göz, göz içi cerrahisi geçiren, kontakt lens, kortikosteroid kullanımı ve travma hikayesi olan, oküler enfeksiyon, geçirilmiş üveit atağı, akut açı kapanması glokomu, gebelik ya da gebelik şüphesi olanlar ve emziren hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilecek hastaların GİB kalibre edilmiş Goldmann aplanasyon tonometresi (GAT) ile ölçüldü. Görme alanı için Humphrey standart 30-2 (Humphrey VFA, Almanya) perimetrisi uygulandı. MKK ise Tomey AL-1000 ultrasonik biyo-pakimetrisi (Tomey Corporation, Nagoya, Japonya) ile değerlendirildi. Her kontrol vizitinde oftalmolojik muayene tekrarlandı. Tüm GİB ölçümleri diurnal değişimi engellemek amaçlı sabah saat 9.00-11.00 arasında, her iki göze ayrı ayrı en az iki ölçüm yapılacak şekilde, aynı oftalmolog tarafından uygulandı. Eğer iki ölçüm arasında 2 mmHg üzerinde fark mevcut ise üçüncü bir ölçüm daha yapılarak değerlendirildi. MKK ölçümleri sabah saat 9.00-11.00 arasında, tecrübeli, aynı teknisyen tarafından yapıldı. Her iki göz için ayrı ayrı, birbirini takip eden 5 ölçüm yapıldı. Ölçümlerin ortalaması kayıt altına alındı.

Çalışma süresince kontrol vizitlerinde hastalar yan etkiler açısından değerlendirildi. Allerji gelişen, ilaç kullanımı sonrası kızarıklık yanma, batma, yabancı cisim hissi gibi şikayetleri gelişen hastalara topikal non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla destek olundu. Tablosu düzelmeyen, şikayeti geçmeyen hastalarda ilaç değişimi yapıldı. Bu hastalardan alınan GİB ve MKK ölçümleri son kontrol vizit değeri olarak kaydedildi. GİB kontrolü tekli PG analogları ile kontrol altına alınamayan veya GİB normal sınırlar altına düşmüşken görme alanında ilerleyici görme alanı defekti kaydedilen hastaların tıbbi tedi-

visi değiştirildi. Hastaların son ölçüm değerleri alınarak çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analizde SPSS Windows, 15.0 versiyonu kullanıldı. Pearson korelasyon analiz testi ile GİB ve MKK değerleri için sağ ve sol göz arasındaki korelasyon ilişkisi araştırıldı. Gruplar arası farklılıkların belirlenmesinde, cinsiyet açısından Pearson ki-kare testi, tedaviye başlamadan önce alınan GİB, MKK değerleri için tek yönlü varyans analiz testi uygulandı. GİB ve MKK' lığının zaman içerisindeki değişkenliklerini ortaya koyabilmek amacı ile istatistiksel analiz yapılırken gruplardaki kişi sayısı göz önüne alınarak eşleştirilmiş gruplarda t-testi ya da Wilcoxon testi uygulandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması (ort. \pm SD) I. grupta 57.8 ± 12.1 yıl, II. grupta 56.7 ± 12.8 yıl, III. grupta ise 56.2 ± 13.4 yıl olarak bulundu. Üç grup arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. (tek yönlü varyans analizi $p=0.82$). Gruplar arası cinsiyet dağılımı, kadın/erkek oranı, I. grupta 33/25, II. grupta 34/19, III. grupta ise 26/13 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark bulunmadı (pearson ki-kare testi, $p=0.26$). Başlangıç vizitinde ölçülen GİB ortalaması (ort \pm SD) I. grup için 22.6 ± 3.8 mmHg, II. grup için 22.7 ± 5.3 mmHg, III. grup için 22.1 ± 4 mmHg idi. Gruplar arası ilk ölçülen

ortalama GİB değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tek yönlü varyans analiz testi, $p=0.75$). İlk ölçümde alınan MKK ort \pm SD değeri ise, I. grup için 551.8 ± 33.6 μ m, II. grup için 555.3 ± 33.8 μ m, III. grup için 544.9 ± 32.6 μ m idi. Gruplar arasında tedavi öncesi MKK değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tek yönlü analiz testi, $p=0.33$), (Tablo 1).

Sağ ve sol göz arasında MKK ve GİB değerleri için yüksek korelasyon tespit edildi (pearson korelasyon testi, MKK için $r=0.965$, $p=0.000$, GİB için $r=0.614$, $p=0.000$). Bu nedenle olguların sol göz değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınarak, araştırmaya 150 göz dahil edildi (Tablo 1).

Çalışmada yer alan hastalardan 105'i (%70) primer açık açılı glokom (PAAG), 14'ü (%9.3) psödoeksfolyatif glokom (PXG), 20'si (%13.3) normotansif glokom (NTG), 11'i (%7.3) oküler hipertansiyon (OHT) idi (Tablo 2).

Her bir grup için GİB' nın tedaviye başlamadan önceki başlangıç değerleri ile 3, 6, 12, 18. ve 24. aylardaki ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi (3, 6 ve 12. aylar için eşleştirilmiş gruplarda t testi, $p < 0.01$, 18 ve 24. aylar için Wilcoxon testi, $p < 0.01$).

Yirmi dördüncü ay ile başlangıç GİB değeri karşılaştırıldığında; GİB'ndeki ortalama azalma miktarı I. grupta 6.7 ± 1.5 mmHg, II. grupta 7.2 ± 2.8 mmHg, III. grupta 5.6 ± 0.5 mmHg olarak tespit edildi. En fazla düşüş bimatoprost kullanan hasta grubunda idi (Tablo 3).

Tablo 2: Gruplar arası tanı dağılımı.

Tanı	Kullanılan ilaç			Toplam sayı (%)
	Grup I sayı (%)	Grup II sayı (%)	Grup III sayı (%)	
PAAG	43 (%74.1)	40 (%75.4)	22 (%56.4)	105 (%70)
PXG	3 (%5.1)	2 (%3.77)	9 (%23)	14 (%9.3)
NTG	6 (%10.3)	8 (%15)	6 (%15.3)	20 (%13.3)
OHT	6 (%10.3)	3 (%5.6)	2 (%5.1)	11 (%7.3)
Toplam sayı (%)	58 (%38.7)	53 (%35.3)	39 (%26)	150 (%100)

Grup I: Latanoprost, Grup II: Bimatoprost, Grup III: Travoprost.

PAAG: Primer Açık Açılı Glokom, PXG: Psödoeksfolyatif Glokom, NTG: Normotansif Glokom, OHT: Oküler Hipertansiyon.

Tablo 3: Başlangıç ve 24. ay GİB ortalama \pm SD değerleri, azalma miktarları.

Kullanılan ilaç	Başlangıç GİB mmHg (ort \pm SD)	24. ay GİB mmHg (ort \pm SD)	Azalma miktarı mmHg (ort \pm SD)	p*
Latanoprost (Grup I)	22.6 ± 3.8	15.9 ± 2.2	6.7 ± 1.5	0.000*
Bimatoprost (Grup II)	22.7 ± 5.3	15.5 ± 2.4	7.2 ± 2.8	0.000*
Travoprost (Grup III)	22.1 ± 4.0	16.5 ± 3.5	5.6 ± 0.5	0.006*

p*: Wilcoxon testi.

Tablo 4: MKK ortalama±SD değerlerinin takip eden kontrol vizitlerindeki dağılımı.

Grup	3. ay MKK (μm) (ort±SD) hasta sayısı(n)	6. ay MKK (μm) (ort±SD) hasta sayısı(n)	12. ay MKK (μm) (ort±SD) hasta sayısı(n)	18. ay MKK (μm) (ort±SD) hasta sayısı(n)	24. ay MKK (μm) (ort±SD) hasta sayısı(n)
Grup I	548.5±34.2 n=58	550.2±34.7 n=58	550.7±32.9 n=56	543.7±90.8 n=42	555.5±35.5 n=21
Grup II	551.7±34.2 n=53	553.0±34.5 n=53	549.0±35.6 n=49	551.1±38.5 n=38	543.2±29.0 n=14
Grup III	538.4±32.5 n=39	538±33.7 n=39	536.1±33.7 n=36	538.6±31.8 n=22	545.2±38.2 n=10
P	* 0.000 ** 0.000 *** 0.000	* 0.16 ** 0.08 *** 0.000	* 0.37 ** 0.03 *** 0.000	* 0.51 ** 0.66 *** 0.08	* 0.61 ** 0.25 *** 0.09

Grup.I: Latanoprost, Grup.II: Bimatoprost, Grup.III: Travoprost.

p*: Grup I için p değeri, **: Grup II için p değeri, ***:Grup III için p değeri.

p: 3, 6 ve 12. aylar için eşleştirilmiş t testi, 18 ve 24. aylar için Wilcoxon testi.

Gruplar arası MKK ortalama değerlerine bakıldığında, tedavi öncesi MKK ile 3. ay değerleri karşılaştırıldığında her üç grup için de istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (eşleştirilmiş gruplarda t testi, I. grup p=0.000, II. grup p=0.000, III. grup p=0.006). En fazla azalma travoprost kullanan grupta idi. Başlangıç değeri 6, 12, 18 ve 24. aylardaki ortalama değerleri ile kıyaslandığında I. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (6, 12. aylar için eşleştirilmiş gruplarda t testi, sırasıyla p=0.16 ve p=0.37; 18 ve 24. aylar için Wilcoxon testi, sırasıyla p=0.51, p=0.61), II. grupta ise, 12. ay ortalama MKK değeri ile tedavi öncesi değer karşılaştırıldığında, azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ancak, 6, 18 ve 24. aylar için fark saptanmadı (6, 12. aylar için eşleştirilmiş gruplarda t testi, sırasıyla p=0.08, p=0.03; 18 ve 24. aylar için Wilcoxon testi, sırasıyla p=0.66, p=0.25). Travatan kullanan III. grupta ise başlangıç MKK ortalama değeri, 6. ve 12. ay değerleri için istatistiksel olarak anlamlı idi (eşleştirilmiş gruplarda t testi, 6. ay için p=0.000, 12. ay için p=0.000). Oysa 18. ve 24. aylardaki ortalama değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (Wilcoxon testi, sırasıyla p=0.08, p=0.09), (Tablo 4).

TARTIŞMA

Prostaglandin (PG) analogları, etkili GİB kontrolü, günde tek doz kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin az olması nedeniyle, günümüzde glokom tedavisinde oldukça önemli bir yere sahiptirler. Uveaskleral dışa akımı arttıran PG analogları ön ilaç olup, korneal esterazlar tarafından hidrolize edilir ve serbest asit formuna kavuştuktan sonra biyolojik olarak aktif formunu alırlar.¹⁴ Bizim çalışmamızda da PG analogları ile etkin bir GİB azalması elde edilmiştir. Gruplar arasında 24. ayın sonunda GİB'ndeki azalmaya bakıldığında bu

azalma latanoprost için 6.7±1.5 mmHg, bimatoprost için 7.2±2.8 mmHg, travoprost için 5.6±0.5 mmHg idi. Başlangıç GİB değeri ile karşılaştırıldığında her üç grup için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Arcieri ve ark. yaptıkları çalışmada bir aylık takibin sonunda GİB'ndeki azalma miktarını latanoprost için 4.7±4.2 mmHg, bimatoprost için ise 6.4±4.1 mmHg, travoprost için 7.3±3.8 mmHg olarak bildirmişlerdir.⁹ Şen ve ark. bimatoprost ile latanoprostu karşılaştırdıkları çalışmalarında 24 ayda bimatoprost kullanan hasta grubunda GİB'ndeki azalma 6.8±4.0 mmHg iken latanoprost kullanan grupta ise 6.3±5.4 mmHg olarak tespit etmişlerdir.¹⁵

Glokom hastalarının takibinde hedef GİB'na ulaşabilmek için MKK değerlendirilmesi oldukça önem taşımaktadır. Ehler ve ark.¹⁶ GAT ile doğru sonuçların MKK 520 μm olduğunda alındığını, bu değerden her 10 μm sapma için 0.7 mmHg'lık hatalı ölçüme neden olacağını vurgulamışlardır. Doughty ve Zaman, her 50 μm için 2.5 mmHg, Wolfs¹⁷ ise her 10 μm sapma ile ortalama düzeltmenin 0.19 mm Hg olduğunu göstermişlerdir.⁵ Erken başlangıç glokom çalışma grubu (EMGT) GİB'ndeki her 1 mmHg'lık düşüşün görme alanındaki ilerleyici kaybı %10 oranında azaltabileceğini savunmuşlardır¹⁸. Bu nedenlerle GİB ve MKK'nın doğru ölçümünde olası hataları ve değişiklikleri dikkate alarak glokom hastalarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada PG analoglarının MKK'daki uzun dönem etkisinin araştırılmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda ultrasonik pakimetri ile yapılan ölçümlerin diğer ölçüm yöntemleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek, buna karşılık daha doğru sonuçlar verdiği belirtilmiştir.¹⁹⁻²¹ Ultrasonik pakimetri ile MKK ölçümünün tekrarlanabilir ve güvenilir olduğu vurgulanmıştır.²²⁻²⁴ Araştırmamızda tüm ölçüm-

ler, cihazda tecrübeli ve iyi eğitim almış aynı teknisyen tarafından yapıldı. Literatürde, farklı teknisyenlerle yapılan ölçümlerde 15 μm 'e kadar ölçüm farkının oluşabileceği vurgulanmıştır.²⁴

Bununla beraber MKK üzerinde yaş^{5,25}, cinsiyet⁵, diüurnal varyasyon^{26,27}, göz içi cerrahisi²⁸ gibi faktörler etkili olmaktadır. Çalışmamızda gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İrksal açıdan da farklılık mevcut değildi. MKK'ındaki diüurnal değişkenlik etkisinden kaçınmak için ölçümler saat 9.00-11.00 arasında yapıldı. Böylelikle MKK ölçümünde hata payı yaratabilecek etkenler engellenmeye çalışıldı.

Literatürdeki çalışmalarda topikal antiglokomatöz ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı konjonktival dokuda goblet hücre sayısında azalma²⁹, korneal epitelyal rejenerasyonda gecikme, gözyaşı filminde müköz tabakada incelme³⁰ bildirilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımı sonrası oküler yüzeyde³¹, korneal kalınlıkta⁷⁻¹¹ değişiklikler tespit edilmiştir. Bu nedenle günümüzde araştırmacılar glokomlu hastaların takibinde birden fazla MKK ölçümü yapılmasını önermektedir^{27, 32}. Weizer ve ark. farklı zamanlarda tekrarlanan MKK ölçümlerinin, glokomlu hastalarla normal bireyler karşılaştırıldığında, değişkenliğin glokomlu hastalarda daha belirgin olduğunu vurgulamışlardır.⁸ Bu farklılığın topikal ilaç kullanımı ile ilişkilendirilebileceğini savunmuşlardır.

Çalışmamızda latanoprost, bimatoprost, travoprostun uzun dönem MKK üzerine olan etkisi araştırıldı. Çalışma süremiz 24 aydı. Başlangıç değeri ile 3. ay arasında MKK ortalamasına baktığımızda her üç grupta da anlamlı azalma tespit edildi. Takip eden 6, 12, 18. ve 24. aylardaki vizitlerle başlangıç ile karşılaştırıldığında latanoprost kullanan I. grupta anlamlı fark bulunmadı. Bimatoprost kullanan II. grupta 12. ayda, travoprost kullanan III. grupta ise 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalma var iken takip eden diğer aylar için anlamlı fark yoktu. Lass ve ark. MKK'ındaki değişim açısından timolol %0.5, timolol %0.5-latanoprost kombinasyonu ve latanoprost grubunu karşılaştırmış, 12 ayın sonunda latanoprost kullanan grupta %1.1 \pm 2.5 azalma tespit etmişlerdir.¹¹ Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Arcieri ve ark. 1 aylık takip süresi sonunda latanoprost, bimatoprost, travoprost kullanan hastaları karşılaştırmış.⁹ Bu çalışmada aynı hasta grubuna 1 aylık ilaçsız bırakılan dönemi takiben her üç ilaç teker teker uygulanmış, birinci ayın sonunda sadece bimatoprost kullanan grupta anlamlı azalma tespit edilmiştir. Biz, bu çalışmada ilaç bırakma süresinin değerlendirme açısından kısa olduğunu düşünmekteyiz.

Sen ve ark. 24 ay takip süreli çalışmalarında latanoprost ve bimatoprostu karşılaştırmışlar ve bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, tedavi öncesi MKK ortalama değerleri ile 6, 12 ve 24. aylardaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit etmişlerdir.¹⁵ Bu çalışmada azalma miktarı latano-

prost kullanan grupta 6, 12, 24. aylar için sırasıyla %0.5 \pm 1.2, 1.2 \pm 1.3, 1.9 \pm 2.4 iken bimatoprost kullanan grupta ise sırasıyla %1.2 \pm 1.0, 2.0 \pm 2.2, 2.8 \pm 1.8 olarak bulunmuştur¹⁵. Viestenz ve ark. PGF2 α analogları ile karbonik anhidraz inhibitörlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında PGF2 α analogları ile MKK' da anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir.¹⁰ Bu değişikliğin sebebinin korneal stromada yer alan matriks metalloproteinazlarda aktivite artışı olabileceğini vurgulamışlardır¹⁰. Nitekim Liu ve ark. antiglokomatöz ilaçların insan korneal fibroblastlar üzerine olan etkisini araştırmışlar, latanoprostun fibroblastlar aracılığıyla kollajen kontraksiyonunu arttırdığını tespit etmişlerdir.⁷ Tüm bu nedenlerle korneanın %90' lık kısmını oluşturan stromadaki şekil değişikliğinin MKK'nda değişikliklere sebep olabileceği düşünülmektedir.

Oküler Hipertansiyon Tedavi Grubu (OHTS)'nun yapmış oldukları çalışmada PG analogları ile β blokerleri karşılaştırmışlar, MKK'nın PG analoglarını kullanan grupta anlamlı olarak azaldığını, β bloker kullanan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir.³³ PG analoglarını kullanan grupta MKK'nda azalma miktarını 1.3 \pm 3.05 $\mu\text{m}/\text{yıl}$ olarak bulmuşlardır. Bu değişimin sebebinin ekstrasellüler matriks, endotelial fonksiyon üzerindeki değişikliklerle ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır³³.

Çalışmamızda I. ve II. grupta 3. ayda ortaya çıkan incelenen takip eden aylarda başlangıç değerine yaklaştığını görmekteyiz. III. grupta ise travatan kullananlarda azalma 12. aya kadar devam ederken 18. ve 24. aylarda başlangıç değeriyle karşılaştırıldığında bir fark gözlenememiştir. Dolayısıyla bu etkinliğin uzun dönemde devam etmediğini görmekteyiz.

Literatürdeki pek çok çalışmada MKK glokom gruplarına göre farklılık göstermektedir. Normal bireylerle, PXG'lu bireylerin MKK'larının kıyaslandığı çalışmalarda, PXG'lu olguların MKK' nın daha ince olduğu gösterilmiştir.^{34,35} Gorezis ve ark.³⁶; çalışmalarında PXG, PAAG, OHT ve normal bireylerin MKK' larını değerlendirdiklerinde PXG hastalarda MKK' nın istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük tespit etmişler. Yine PXG olguların MKK ölçümleri PAAG'lu bireylerle kıyaslandığında pek çok çalışmada PXG'lu bireylerde MKK'nın daha ince olduğu gösterilmekle beraber, hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.³⁷⁻⁴² Çalışmamızda gruplar arasında tedavi öncesi MKK değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ancak, 3. grubun MKK değerleri en düşük saptandı. Üçüncü grupta PXG' lu olgular 1. ve 2. gruba göre sayıca daha fazla idi. 3. grupta düşük MKK'nın PXG sayısının daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; glokom hastalarının takibinde MKK ölçümü, önemli bir yere sahiptir. Topikal ilaçların MKK üzerine olan etkisine dikkat edilmeli, hedef GİB'ni oluşturulmaya çalışılırken MKK ölçümleri tekrarlanmalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Arıtürk N.: Glokomda Santral Korneal Kalınlık Ölçümü ve Önemi. *Glo-Kat*. 2006;1:1-6.
2. Goldmann H, Schmidt T.: Applanation tonometry. *Ophthalmologica*. 1957;134:221-242.
3. Yıldırım R, Oral Y, Bahçeciöğlü H.: Santral kornea kalınlığı ve göz içi basıncı değerleri arasındaki ilişki. *T Off Gaz*. 2000;30:319-323
4. Ehlers N, Hansen FK, Aasved H.: Biometric correlations of corneal thickness. *Acta Ophthalmol*. 1975;53:652-659.
5. Doughty MJ, Zaman ML.: Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:367-407.
6. Argus WA.: Ocular hypertension and central corneal thickness. *Ophthalmology*. 1995;102:1810-1812.
7. Liu Y, Yanai R, Lu Y et al.: Effects of antiglaucoma drugs on collagen gel contraction mediated by human corneal fibroblasts. *J Glaucoma*. 2006;15:255-259.
8. Weizer JS, Stinnett SS, Herndon LW.: Longitudinal changes in central corneal thickness and their relation to glaucoma status: an 8 year follow up study. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:732-736.
9. Arcieri ES, Pierre F, Wakamatsu TH, et al.: The effects of prostaglandin analogues on the blood aqueous barrier and corneal thickness of phakic patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Eye*. 2008;22:179-183.
10. Viestenz A, Martus P, Schlotzer-Schrehardt U, et al.: [Impact of prostaglandin-F (2alpha)-analogues and carbonic anhydrase inhibitors on central corneal thickness a cross-sectional study on 403 eyes]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2004;221:753-756.
11. Lass JH, Eriksson GL, Osterling L, et al.: Latanoprost Corneal Effects Study Group. Comparison of the corneal effects of latanoprost, fixed combination latanoprost-timolol, and timolol: A double-masked, randomized, one-year study. *Ophthalmology*. 2001;108:264-271.
12. Kaminski S, Hommer A, Koyuncu D, et al.: Influence of dorzolamide on corneal thickness, endothelial cell count and corneal sensibility. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:78-79.
13. Lass JH, Khosrof SA, Laurence JK, et al.: A double-masked, randomized, 1-year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol. *Dorzolamide Corneal Effects Study Group*. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1003-1010.
14. Hylton C, Robin AL.: Update on prostaglandin analogs. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003;14:65-69.
15. Sen E, Nalcacıoğlu P, Yazıcı A, et al.: Comparison of the effects of latanoprost and bimatoprost on central corneal thickness. *J Glaucoma*. 2008;17:398-402.
16. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S.: Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol*. 1975;53:34-43.
17. Wolfs RC, Klaver CC, Vingerling JR, et al.: Distribution of central corneal thickness and its association with intraocular pressure: The Rotterdam Study. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:767-772.
18. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al.: Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:48-56.
19. Suzuki S, Oshika T, Oki K, et al.: Corneal thickness measurements: scanning-slit corneal topography and noncontact specular microscopy versus ultrasonic pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:1313-1318.
20. Bovellev R, Kaufman SC, Thompson HW et al.: Corneal thickness measurements with the Topcon SP-2000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:868-870.
21. McLaren JW, Nau CB, Erie JC, et al.: Corneal thickness measurement by confocal microscopy, ultrasound, and scanning slit methods. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:1011-1020.
22. Marsich MW, Bullimore MA.: The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea*. 2000;19:792-795.
23. Salz JJ, Azen SP, Berstein J, et al.: Evaluation and comparison of sources of variability in the measurement of corneal thickness with ultrasonic and optical pachymeters. *Ophthalmic Surg*. 1983;14:750-754.
24. Miglior S, Albe E, Guareschi M, et al.: Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of ultrasonic pachymetry measurements of central corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:174-177.
25. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, et al.: Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) . *Ophthalmology*. 2001;108:1779-1788.
26. du Toit R, Vega JA, Fonn D, et al.: Diurnal variation of corneal sensitivity and thickness. *Cornea*. 2003;22:205-209.
27. Wickham L, Edmunds B, Murdoch EI.: Central corneal thickness: Will one measurement Suffice? *Ophthalmology*. 2005;112:225-228.
28. Ventura AC, Waitl R, Bohnke M.: Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:18-20.
29. Steuhl KP, Knor M, Frohn A, et al.: The influence of topically applied anti-glaucomatous eye drops on conjunctival cell differentiation. *Fortscher Ophthalmol*. 1991;88:865-869.
30. Trope GE, Liu GS, Basu PK.: Toxic effects of topically administered betagan, betoptic and timoptic on regenerating corneal epithelium. *J Ocul Pharmacol*. 1988;4:359-366.
31. Costagliola C, Prete AD, Incorvaia C, et al.: Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:809-814.
32. Shildkrot Y, Liebmann JM, Fabijanczyk B, et al.: Central corneal thickness measurement in clinical practice. *J Glaucoma*. 2005;14:331-336.
33. Brandt JD, Gordon MO, Beiser JA, et al.: Ocular Hypertension Treatment Study Group. Changes in central corneal thickness over time: the ocular hypertension treatment study. *Ophthalmology*. 2008;115:1550-6, 1556.
34. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, et al.: Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47:235-239.
35. Stefanidou M, Kalogeropoulos C, Razis N, et al.: The cornea in exfoliation syndrome. *Doc Ophthalmol*. 1992;80:329-333.
36. Gorezis S, Christos G, Stefanidou M, et al.: Comparative results of central corneal thickness measurements in primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, and ocular hypertension. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008;39:17-21.
37. Eser E, Başer E, Kayıkçıoğlu Ö, ve ark.: Pseudoeksfoliyatif Glokomda Santral Kornea Kalınlığı. *Glo-Kat*. 2006;1:193-196.
38. Ventura AC, Böhnke M, Mojon DS.: Central corneal thickness measurements in patients with normal tension glaucoma, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma, or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:792-795.
39. Keskin A, Yanyalı A, Bayrak Y, ve ark.: Glokom ve oküler hipertansiyonda santral kornea kalınlığı ile göz içi basıncı ölçümü üzerine etkisi. *T Off Gaz*. 2003;33:417-425.
40. Yağcı R, Ekşioğlu Ü, Yalvaç I, ve ark.: Primer açık açılı glokom, psödoeksfoliyatif glokom ve normal bireylerde merkezi kornea kalınlığı . *T Klin. Oftalmol*. 2004;33:170-174.
41. Altıntaş AG, Çakıcı F, Aslan FG, ve ark.: Primer açık açılı glokom, psödoeksfoliyatif glokom ve psödoeksfoliyatif sendromda pakimetrik analiz. *T Off Gaz*. 2004;33:201-205.
42. Sen E, Yazıcı A, Altınok A, ve ark.: Central Corneal Thickness in Glaucoma subgroups and Ocular Hypertension and the Factors Affecting Central Corneal Thickness. *Glo- Kat*. 2009;4:79-83.