

Primer Açık Açılı Glokomda Carteolol-Pilokapin ile Carteolol-Latanoprost Etkinliğinin Karşılaştırılması

İbrahim Koçer (*), Destan Kulaçoğlu (*), Gülay Güllülü (**), Neslihan Astam (*), Yunus Karabela (***)

ÖZET

Amaç: Carteolol HCl - pilokarpin nitrat kombinasyonu ile göz içi basınç(GİB)ları regüle glokomlu olgularda kullandıkları pilokarpin nitratın kesilip, tedaviye latanoprost eklenmesi ile oluşan GİB ve görme alan değişimlerinin araştırılması

Gereç ve Yöntem: Carteolol HCl %2 ve pilokarpin nitrat %4 göz damlalarını kullanan ve GİB'ları regüle olan, 22 olgunun 41 gözü çalışmaya dahil edildi. Bu olguların aplanasyon tonometresi ile GİB dahil, rutin göz muayeneleri yanı sıra, Humphrey Field Analyzer 750 cihazı ile santral görme alanları yapıldı. Carteolol HCl'e devam etmeleri, pilokarpin nitratı ise kesmeleri istenen olgular bir hafta sonra kontrole çağrıldı. GİB ölçümü dahil göz muayeneleri tekrarlanan olguların kullanmakta oldukları beta blokere, latanoprost %0.005 (Xalatan^R) göz damlası akşamları bir kez damlatılmak üzere tedavilerine eklendi. Bir hafta sonra kontrole çağrılan hastaların GİB ölçümleri, göz muayeneleri ve görme alanları yinelendi. Glokom biriminde verilen tedavi ile hastaların izlenmesine devam edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olgular carteolol HCl -pilokarpin nitrat kullanılırken GİB ortalama 17.73 ± 2.32 (10-20) mmHg olup; pilokarpin nitrat kesildikten sonra 4.58 ± 1.87 mmHg'lık GİB artışı ($p < 0.001$); latanoprostun tedaviye eklenmesiyle 4.46 ± 1.98 mmHg'lık GİB düşüşü meydana gelmiş ($p < 0.001$) ve bu anlamlı düşüş çalışmanın yapıldığı 2.8 (1-5) ay süresince devam etmiştir. Çalışma başlangıcında pupilla çapları ortalama 2.96 ± 0.66 mm iken, pilokarpinin kesilip; latanoprostun başlanması ile 4.07 ± 1.01 mm olarak bulunmuştur ($P < 0.01$). Pilokarpinin kesilmesi ile görme alanlarında ortalama sapma değerleri 7.93 ± 4.07 'den 5.97 ± 3.94 'e değişmiştir ($p < 0.01$).

Sonuç: Glokomlu olgularda tedavinin carteolol HCl - pilokarpin nitrat kombinasyonundan, carteolol HCl - latanoprostla çevrilmesi ile göz içi basınçlarında anlamlı bir değişiklik olmazken; pupilla çaplarında anlamlı artma ve görme alanı ortalama sapma (MD) değerlerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir. Bu nedenle glokomlu olgularda beta blokerlerle yeterli GİB kontrolü sağlanamadığı durumlarda tedaviye myozis ve buna bağlı olumsuz görme alanı değişimleri yapan pilokarpin nitrat yerine latanoprost eklenmesinin daha uygun olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Glokom, pilokarpin nitrat, carteolol HCl, latanoprost

SUMMARY

Comparison of Carteolol - Pilocarpine and Carteolol - Latanoprost Efficacies in Cases with Primary Open Angle Glaucoma

Purpose: To evaluate the alterations of intraocular pressure (IOP) and visual field testings in primary open angle glaucoma cases with regular IOP who have been using carteolol - pilocar-

(*) Yrd. Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD
(**) Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD
(***) Araş. Gör. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD
XXXIV. TOD Ulusal Oftalmoloji Kongresinde tebliğ olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 27.02.2001
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 18.05.2001
Kabul Tarihi: 18.08.2001

pine nitrate combination after pilocarpine nitrate is discontinued and latanoprost is added to treatment.

Methods: Forty-one eyes of 22 patients receiving carteolol HCl and pilocarpine nitrate with regular IOP were included in the study. Routine ophthalmic examinations including IOP measurement with applanation tonometer and central visual field testing with Humphrey Field Analyser 750 instrument were performed. The patients were ordered to take carteolol HCl and discontinue pilocarpine nitrate and were called for visit 1 week later. After routine ophthalmic examinations, 1 drop of latanoprost 0.005 % at 10 pm was added to β -blocker. At the next visit, 1 week later; including IOP measurements, ophthalmic examinations and visual fields were recorded again. Then the cases with the given therapy were followed up regularly at the glaucoma section. The data were analysed statistically.

Results: Mean IOP was 17.73 ± 2.32 (10-20) mmHg when the cases were receiving carteolol HCl and pilocarpine nitrate, after pilocarpine was discontinued IOP was increased by 4.58 ± 1.87 mmHg ($p < 0.001$), when latanoprost was added to the treatment IOP was reduced by 4.46 ± 1.98 mmHg ($p < 0.001$) and the significant decrease was well maintained for 2.8 (1-5) months throughout the study. Mean baseline pupil diameter was 2.96 ± 0.66 mm, however after pilocarpine was discontinued and latanoprost was added to therapy it was 4.07 ± 1.01 mm ($p < 0.01$). Mean deviations in visual field testing were from 7.93 ± 4.07 to 5.97 ± 3.94 after pilocarpine was discontinued ($p < 0.01$).

Conclusion: IOP changes were not significant in glaucomatous cases when treatment was switched from carteolol - pilokarpine to carteolol - latanoprost, however, a significant increase in pupil diameters and amelioration in the mean deviation of visual field testing were observed. Therefore, we think that when sufficient IOP control can not be achieved with beta blockers alone in glaucomatous cases, latanoprost can be added to therapy instead of pilocarpine nitrate which can cause miosis and related visual field defects.

Key Words: Glaucoma, pilocarpine nitrate, carteolol HCl, latanoprost.

GİRİŞ

Glokom, legal körlük nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan bir hastalık olup; yaklaşık 2/3'ünü primer açık açılı glokomlu (PAAG) olgular oluşturmaktadır (1). Glokomatöz optik nöropatinin gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak göz içi basınç artışı öne sürülmektedir (2). Tedavide çeşitli antiglokomatöz ilaçlar tek tek veya kombinasyonlar halinde kullanılarak optik nöropatiyi önleyecek hedef göz içi basınç düzeyinin elde edilmesi amaçlanmaktadır (3). Beta bloker - pilokarpin nitrat kombinasyonu tedavide sık olarak kullanılan seçenekler arasındadır (4). Bir parasempatometik olan pilokarpin nitrat, konvansiyonel yoldan hümor aközün dışı akım kolaylığını arttırarak göz içi basıncını düşürücü etki göstermesi yanında, myozise neden olarak, küçük pupilladan retinanın yetersiz aydınlanması ve buna bağlı olarak diffüz hassasiyet azalması yanı sıra daha önce hassasiyetin azalmış olduğu noktalarda lokalize defektler tarzında görme alanı artefaktlarına yol açabilmektedir (5). Yaşlı hastaların lenslerindeki kesafetler nedeniyle myozise bağlı ciddi görme azalmaları, daha genç gruptaki hastalarda akomodasyon spazmına bağlı semptomlar da oluşabilmektedir (6). Son yıllarda geliştirilen antiglokomatöz ilaçlardan latanoprost, prostaglandin F $_{2\alpha}$

analoğu olup, uveoskleral yoldan hümor aközün dışı akımını kolaylaştırarak etki etmektedir (7). Tek başına veya diğer antiglokomatöz ilaçlarla birlikte kullanıldığında yeterli bir göz içi basınç düzeyi sağlayabilmektedir (8-10). Beta blokerlerle birlikte kullanıldığında, beta blokerlerle elde edilen göz içi basınç düşüşüne ek basınç azalması elde edilebilmektedir (11,12).

Bu çalışmada Carteolol HCl %2 - pilokarpin nitrat %4 kombinasyonu kullanan glokomlu hastalarda kullandıkları pilokarpin nitrat kesilerek göz içi basıncında oluşan yükselme, eklenen latanoprostun göz içi basınç kontrolü sağlanmasındaki etkinliği ve görme alan değişimleri araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Ekim 1999 - Nisan 2000 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Glokom Biriminde primer açık açılı glokom (PAAG) tanısıyla izlenmekte olan olgularda yapıldı. Carteolol HCl %2 ve pilokarpin nitrat %4 göz damlalarını kullanan ve bu kombinasyonla göz içi basınçları regüle olan, çalışmaya katılmayı kabul eden 22 olgunun 41 gözü çalışmaya dahil edildi. Daha önceden herhangi

bir göz ameliyatı, laser trabeküloplasti veya okuler travma öyküsü olan, aktif göz enfeksiyonu bulunan; yukarıda belirtilen antiglokmatöz kombinasyonla göz içi basıncı regüle olmayan; sistemik olarak göz içi basıncını etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar çalışma kapsamına alınmadılar. Çalışma kapsamına alınan tüm hastaların çalışmanın başlangıcında görme keskinlikleri, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümleri, biyomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneleri yapıldı. Cup/disk oranları kaydedildi ve gonyoskopi ile iridokorneal açıların açık olduğu teyit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların Humphrey Field Analyzer-750 cihazı ile santral 30-2 tam eşik değer programında görme alanları yapıldı. Bu işlemleri takiben hastalardan kullanmakta oldukları carteolol HCl'e devam etmeleri, pilokarpin nitratı ise kesmeleri istendi. Bir hafta sonra kontrole gelen hastaların göz içi basınç ölçümleri ve rutin göz muayeneleri yapıldı. Hastaların kullanmakta oldukları beta bloker göz damlasına ilaveten Latanoprost %0.005 (Xalatan®) göz damlası akşam saat 10'da yatmadan önce günde bir kez damlatılmak üzere tedavilerine eklendi. Bir hafta sonra kontrole çağrılan hastaların göz içi basınç ölçümleri, görme keskinlikleri, biyomikroskopi, oftalmoskopik muayeneleri ve görme alanları yinelenildi. Hastalar düzenli aralıklarla takip edilmeye devam edildiler.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak student-t testi ile analiz edildi.

SONUÇLAR

Çalışma kapsamına yaş ortalaması 61.77 ± 9.28 (45-78) olan 12'si kadın 10'u erkek 22 hastanın 41 gözü alındı. Hastaların 19'unun her iki gözü çalışmaya dahil edilirken, üç hastanın diğer gözleri opere ve göz içi basınçları ilaç kullanmadan regüle olduğundan sadece bir gözleri çalışma kapsamına alındı.

Carteolol HCl %2 - pilokarpin nitrat %4 kullanıldığı başlangıç döneminde göz içi basıncı ortalama 17.73 ± 2.32 (10-20) mmHg; pilokarpin nitrat kesildikten sonraki ilk haftada 22.31 ± 1.99 (19-30) mmHg, latanoprost başlandıktan sonraki ilk haftada 17.85 ± 2.01 (13-23)

mmHg olarak tespit edildi. Pilokarpin nitrat kesildikten sonra 4.58 ± 1.87 mmHg'lık göz içi basınç artışı meydana gelmiş ve bu artış $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Latanoprost başlandıktan sonra 4.46 ± 1.98 mmHg'lık düşüş meydana gelmiş ve göz içi basıncındaki azaltıcı etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Beta blokere, pilokarpin nitrat veya latanoprost ekli iken elde edilen göz içi basınç değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.5$). Latanoprost başlandıktan sonra ortalama 2.8 (1-5) ay süresince takip edilen hastalarda bu süre içinde son elde göz içi basınç değerleri 17.95 ± 1.78 mmHg olmuş ve göz içi basıncındaki anlamlı düşüş devam etmiştir ($P < 0.001$). Tablo 1'de göz içi basınç değerleri gösterilmektedir.

Başlangıçta görme keskinlikleri Snellen eşeli ile ortalama 7.39 ± 2.82 (1-10) sıra olup, pilokarpin nitratın kesilmesi veya latanoprostun eklenmesi ile anlamlı bir değişiklik olmamıştır ($p > 0.5$).

Başlangıçta beta bloker-pilokarpin nitrat kombinasyonunun kullanıldığı dönemde görme alanı analizleri sırasında elde edilen verilerde pupilla çapları ortalama 2.96 ± 0.66 mm iken, daha sonra betabloker - latanoprost kombinasyonu kullanılırken elde edilen pupilla çapları 4.07 ± 1.01 mm'dir. İki veri arasındaki fark anlamlıdır ($P < 0.01$). Pupilla çapları ile ilgili veriler tablo 2'de gösterilmektedir.

Görme alanları karşılaştırıldığında başlangıçta ortalama ortalama sapma (MD) 7.93 ± 4.07 , düzeltilmiş patern standart sapma (CPSD) 4.87 ± 2.28 iken; latanoprost başlandığı dönemde ortalama ortalama sapma (MD) 5.97 ± 3.94 , düzeltilmiş patern standart sapma (CPSD) 4.83 ± 2.37 'dir. İki grup ortalama sapma değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0.01$), düzeltilmiş patern standart sapma (CPSD) değerleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.5$). Bulgular tablo 3 ve Şekil 1'de toplu olarak gösterilmektedir.

Çalışma süresince latanoprost kullanan hastalarda gözde iritasyon, iris pigmentinde değişiklik veya herpes simpleks keratiti gibi ilaç kesmeyi gerektirecek etkilerle karşılaşmadık.

Tablo 1. Olguların göz içi basınç değerleri

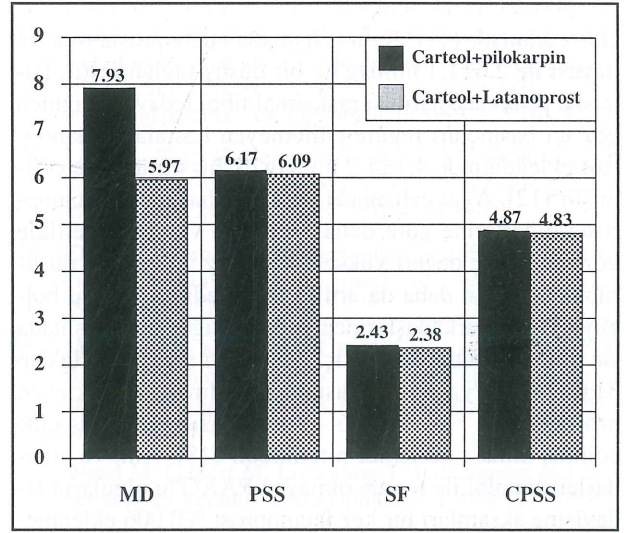
	Carteolol + Pilokarpin	Carteolol	Carteolol + Latanoprost (1. hafta)	Carteolol + Latanoprost (son ölçüm)
Göz içi basıncı ± Standart sapma (mmHg)	17.73 ± 2.32	22.31 ± 1.99	17.85 ± 2.01	17.95 ± 1.78

Tablo 2. Her iki gruptaki olguların pupilla çapları

PUPİLLA ÇAPI	
Carteolol + Pilokarpin nitrat %4 (mm)	Carteolol + Latanoprost (mm)
2.96±0.66	4.07±1.01

TARTIŞMA

Primer açık açılı glokom (PAAG)'lu olgularda tıbbi veya cerrahi tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlükleri tartışılmakla beraber, geçmişte uygulananlara göre daha efektif yapılan tıbbi tedavi günümüzde de ilk seçenek olarak genel kabul gören yaklaşımdır (13,14). Tıbbi tedavide pilokarpin nitrat konvansiyonel yolda direnci düşürüp, hüner aközün dışa akımını artırarak etki etmekte ve lokal olarak kullanıma giren ilk antiglokomatöz ilaçlardan birisidir (15). Ancak pupilla konstruktör adalesi üzerine etkisi ile oluşturduğu miyozis nedeniyle retina'nın yetersiz aydınlanması sonucu diffüz hassasiyetin azalması ve daha önce hassasiyetin azaldığı noktalarda lokalize defektler tarzında artefaktlara neden olabildiği bilinmektedir (5). Yapılan bir çalışmada pilokarpin nitrat başlanan hastalarda göz içi basıncı regüle olmasına rağmen görme alanında defektlerde artış olduğu, yeterli kontrol sağlanamadığı gibi yanlış kanaatlere ulaşılmasına, bu nedenle cerrahi seçeneklere daha erken başvurulmasına neden olduğu bildirilmektedir (16). Ayrıca korus siliarede yapmış olduğu etki ile oluşturduğu akomodasyona bağlı olarak özellikle genç grup hastalarda miyopiye neden olarak görme azalması ve spazma bağlı olarak ağrı oluşturması da kullanımını güçleştiren etmenlerdendir. Bu nedenlerle glokomda en az yan etki ile en iyi kontrolü sağlayacak seçenekler üzerinde çalışılmaktadır. Prostaglandin F_{2α} analogu olan latanoprost, uveoskleral yoldan hüner aközün dışa akımını artırarak göz içi basıncını düşürmektedir (17). Hüner aköz yapımı ve trabeküler akım üzerine bilinen bir etkisi yoktur. Bu nedenle hüner aköz sekresyonunu azaltarak etki eden beta blokerlerle birlikte kullanımının göz içi basıncını düşürmede etkin olabileceği düşünülebilir. Çalışma-

Şekil 1. Olgulardaki görme alanı global indis değerlerindeki değişim

mızda beta bloker ile birlikte kullanılan pilokarpin nitrat ile ortalama 17.73±2.32 mmHg'lık bir göz içi basınç değeri elde edilmiştir. Pilokarpin nitratın kesilmesini izleyen bir haftalık ilaç kesilme periyodunu izleyerek ölçülen ortalama göz içi basınçları 22.31±1.99 (19-30) mmHg olarak tespit edilmiştir. Bu artışlar istatistiksel olarak oldukça anlamlı olup, meydana gelen yükselme glokomatöz optik nöropatiyi arttıracak kadar yüksek bulunmuştur. Bu nedenle ikinci bir antiglokomatöz olarak latanoprost başlanmış ve bir haftalık kullanım süresi sonunda göz içi basınç değerleri 17.85±2.01 (13-23) mmHg bulunmuştur. Göz içi basınçları ortalama 2.8 (1-5) aylık süre sonunda ise 17.95±1.78 (13-23) mmHg olarak tespit edilmiştir. Beta blokerle birlikte pilokarpin nitrat kullanılırken elde edilen göz içi basınç değerleri ile latanoprost başlandıktan sonra elde edilen göz içi basınç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Glokomda göz içi basıncının regüle olduğunu kabul etmek için tek bir değer yerine glokomatöz optik nöropatinin ilerlemesini önleyen 'hedef basınç' değerinden bahsedilse de; 21 mmHg değeri baz alındığında 41 gözün sadece ikisinde bu değer üzerinde göz içi ba-

Tablo 3. Olguların görme alan global indis değişiklikleri

	Ortalama Sapma (MD)	Patern Standart Sapma (PSS)	Kısa Fluktuasyon (SF)	Düzeltilmiş Patern Standart Sapma (CPSS)
Carteolol + Pilokarpin Nitrat	7.93±4.07	6.17±1.68	2.43±0.83	4.87±2.28
Carteolol + Latanoprost	5.97±3.94	6.09±1.73	2.38±0.79	4.83±2.37

sınç değeri elde edilmiştir. Rulo ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada timolol maleat %0.5'e yapılan latanoprost ilavesi ile ilk haftada 2.6 ± 2.2 mmHg'lık bir düşüş elde edilmiştir (11). Aynı çalışmada latanoprost ilavesi ile 2.6 ± 1.1 mmHg'lık bir düşüş sağlanmıştır. Patelska ve arkadaşlarınca maksimal tıbbi tedaviye rağmen göz içi basınçları regüle edilemeyen hastalara latanoprost eklendiğinde 4.1 ± 5.2 mmHg'lık bir düşüş elde edilmiştir (12). Aynı çalışmada bir kısım hastaların latanoprostta diğerlerine göre daha iyi cevap verdiği, özellikle göz içi basınç değeri yükseldikçe, göz içi basıncı düşürücü etkinliğin daha da arttığı tespit edilmiştir. Bu bulguyu Lee ve arkadaşlarınca yapılan diğer bir çalışmada ise timolol maleat ile göz içi basınçları 39 ± 2 mmHg'dan 31 ± 2 mmHg'ya düşen hastaların tedavilerine eklenen prostaglandin $F_{2\alpha}$ -IE ile 6 - 9 mmHg'lık bir düşüş elde edilmiş olması destekler niteliktedir (18). Alm ve arkadaşları timolol ile regüle olmayan PAAG'lu olguların tedavisine akşamları bir kez latanoprost %0.006 eklenmesiyle GİB'nin 24.8 mmHg'dan birinci ayda 16.8 mmHg'ya üçüncü ayda 15.7 mmHg'ya düştüğünü bildirmişlerdir (8). Biz de çalışmamızda 4.46 ± 1.98 mmHg'lık bir düşüş elde ettik. Elde ettiğimiz GİB düşüş miktarı Lee ve arkadaşlarının bulduğu değerden düşük olup, hastalarımızın GİB ortalamalarının bu çalışmadakinden daha düşük olmasından kaynaklanabilir. Rulo ve arkadaşlarınca bildirilen GİB düşüş miktarından daha yüksek bir değerde düşüş elde etmemiz bazı hastaların Patelska ve arkadaşlarınca da belirtildiği gibi latanoprostta iyi cevap vermesi ile açıklanabilir. Alm ve arkadaşlarınca bildirilen GİB düşüş miktarı çalışmamızda elde edilen değerden fazla olup, yalnız kullanılan ilacın konsantrasyonu daha yüksektir. Bulgularımızda beta blokere ek olarak kullanılan latanoprostla ek olarak basınç düşüşü elde edebileceğimizi göstermiştir. Carteolol-latanoprost kombinasyonu ile carteolol-pilokarpin kombinasyonu ile elde edilen göz içi basınç düzeyinden bir miktar daha yüksek göz içi basınç değeri elde edilse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki göz dışında, diğer gözlerde göz içi basıncını 21 mmHg altında tutmada yeterli oldu.

Pupilla çapları değerlendirildiğinde 2.9 ± 0.6 mm'den 4.0 ± 1.0 mm'ye değiştiği ve bu değişimin anlamlı olduğu görülmüştür. Pupilla çaplarında meydana gelen değişim görme alanı üzerinde ortalama sapma (MD) değerlerinde olumlu yönde anlamlı bir değişime neden olmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda pilokarpinin tedaviye eklenmesi ile görme alanında olduğu gösterilen olumsuz etkiler, bu çalışmada hasta tedavisinden çıkarılmasından sonra yapılan görme alanında ortalama sapma (MD) değerlerinde oluşan istatistiksel olarak anlamlı düzelleme ile birbirini destekler niteliktedir (16,19).

Takip ettiğimiz hastalarda daha önceki çalışmalarda latanoprost kullanan hastalarda belirtilen gözde iritasyon, herpes simpleks keratiti veya iris pigmentinde değişiklik gibi ilaç kesmeyi gerektirecek etkilerle karşılaşmadık (20-22). Hasta sayımızın az olması veya takip süresinin kısa olması nedeniyle literatürde bahsedilen komplikasyonlarla karşılaşmamış olabiliriz.

Glokomlu olgularda antiglokomatöz olarak carteolol HCl - latanoprost kombinasyonu ile carteolol HCl - pilokarpin nitrat kombinasyonunun kullanılması ile sağlanan kadar göz içi basınç düşüşü elde edilmiştir. Bu olgularda pilokarpinin kesilmesi ile pupilla çaplarında meydana gelen artış bu hastaların görme alanı ortalama sapma (MD) değerlerinde anlamlı düzelmeye neden olmuştur. Bu nedenlerle glokomlu olgularda beta blokerlerle yeterli GİB kontrolü sağlanamadığı durumlarda, tedaviye myozis ve buna bağlı olumsuz görme alanı değişimleri yapan pilokarpin nitrat yerine prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olan latanoprost eklenmesinin daha uygun olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV: Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. St. Louis: Mosby, 1999; 2-9.
2. Fraser S, Wormald R: Epidemiology of Glaucoma. In: Yanoff M, Duker JS, editors. Ophthalmology. London: Mosby, 1999; 12.1.1-1.6.
3. Gaasterland DE: Philosophy of Treatment. In: Albert DM, Perkins TW, Kaufman PL, editors. Ophthalmic Surgery: Principles and Techniques. Massachusetts: Blackwell Science, 1999; 337-42.
4. Turaçlı ME, Bardak Y, Özden RG, Gürses MA: Betaksozol ve pilokarpinin primer açık açılı olgularda oküler akımı ile görme alanı üzerine etkileri. T Oft Gaz 1998; 28:300-7.
5. Budenz DL: Atlas of Visual Fields. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 68-9.
6. Manga G, Eryılmaz T: Glokomda tıbbi tedavide yenilikler. T Oft Gaz 1989;19:41-51.
7. Konstas AGP, Maltezos AC, Gandi S, Hudgins AC, Stewart WC: Comparison of 24 hour intraocular pressure reduction with two dosing regimes of latanoprost and timolol maleate in patients with primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1999;128:15-20.
8. Alm A, Widengard I, Kjellgren D, Söderström M, Friström B, Heijl A, Stjerschantz J: 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.
9. Mishima HK, Masuda K, Kitazava Y, Azuma I, Araie M: A comparison of latanoprost and timolol in primary open-

- angle glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol 1996;114: 929-32.
10. Arıcı MK, Güler C, Topalkara A, Erdoğan H, Balkanlıoğlu S: Latanoprostun okuler hipertansif ve normotansif hastalarda göz içi basıncına etkisi. T Oft Gaz 1998;28:97-100.
 11. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF: Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F_{2α} analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. Br J Ophthalmol 1994 ;78:899-902.
 12. Patelska B, Greenfield DS, Liebmann JM, Wand M, Kushnick H, Ritch R: Latanoprost for uncontrolled glaucoma in a compassionate case protocol. Am J Ophthalmol 1997;124: 279-86.
 13. Perkins TW: Therapy of glaucoma, treatment of glaucoma by lowering intraocular pressure. In: Podos SM, Yanoff M. editors. Textbook of Ophthalmology. London: Mosby, 1994;7:9.1-6.
 14. Çiftçi F, Yıldız TF, Taşındı E, Ünal M, Erşanlı D, Acar S, Öge Y: Katarakt gelişen glokomlu olgularda tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması. T Oft Gaz 1997;27:316-20.
 15. Airaksinen PJ, Valkonen R, Stenborg T, Takki K, Klemetti A, Kontkanen M, Oskala P: A double-masked study of timolol and pilokarpine combined. Am J Ophthalmol 1987;104:587-90.
 16. Bardak Y, Turaçlı E, Çekiç O: Pilokarpinin glokomatöz santral görme alanı üzerine etkisi. T Oft Gaz 1999;29:319-24.
 17. Drance SM, Crichton A, Mills RP: Comparison of the effect of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% on the calculated ocular perfusion pressure in patients with normal tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1998;125:585-92.
 18. Lee PY, Shao H, Camras CB, Podos SM. Additivity of prostaglandin-F_{2α}-1-isopropyl ester to timolol in glaucoma patients. Ophthalmology 1991;98:1079-82.
 19. Elliot B, Werner MD: Interpreting automated visual fields. Ophthalmology Clinics of North America 1995;8:229-257.
 20. Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, Azuma I, Araie M: A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Arch Ophthalmol 1996;114:929-32.
 21. Wand M, Gilbert M, Liesegang T: Latanoprost and herpes simplex keratitis. Am J Ophthalmol 1999;127:602-4.
 22. Friström B, Nilsson SEG: A doubled masked comparison of the intraocular pressure reducing effect of latanoprost 0.005% and 0.001% administered once daily in open angle glaucoma and ocular hypertension. Br J Ophthalmol 1997;81:867-70.