

Primer Açık Açılı Glokom Tedavisinde Timolol Maleat %0.50 ve Dorzolamid Hidroklorid %2'nin Birlikte Kullanımının Günlük Göz İçi Basıncı Düzenlemede Etkinliği

Rana Altan-Yaycıoğlu (*), Gülçin Türker (**), Belgin İzgi (***), Yakup Adam Seidu (*)

ÖZET

Amaç: Timolol maleat %0.50'ye dorzolamid hidroklorid %2'nin eklenmesinin günlük göz içi basıncına (GİB) etkisini araştırmak.

Yöntem: Otuzaltı hastanın 72 gözü çalışma kapsamına alındı ve iki gruba ayrıldı. Birinci gruba dorzolamid hidroklorid %2, ikinci gruba timolol maleat %0.50 başlandı. Tedavinin birinci gününde 2nci, 4üncü, 6ncı ve 12nci saatlerde GİB ölçümleri yapıldı. Bir hafta sonra timolol kullanan gruba ikinci ilaç olarak dorzolamid hidroklorid %2 başlandı ve günlük GİB'na etkisi araştırıldı. Sonuçlar student t testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Tedavi öncesi GİB'larında gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Her iki grupta birinci gün GİB'larında anlamlı düşüş görüldü. Timolol maleat %0.50 dorzolamide göre GİB'nı daha fazla düşürür gibi görünse de fark anlamlı değildi. Bir hafta sonra timolol maleat kullanan ikinci gruptaki olgulara dorzolamidin eklenmesinin timololün GİB'nı düşürücü etkisini anlamlı olarak arttırdığı gözlemlendi.

Tartışma: Dorzolamid hidroklorid %2 timolol maleat ile birlikte kullanıldığında aditif GİB düşürücü etki gösterir.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, dorzolamid hydrochlorid, timolol maleat, oküler hipotansiyon

SUMMARY

The efficacy of combined therapy of timolol maleat 0.50% and dorzolamide hydrochloride 2% on daily intraocular pressure in primary open angle glaucoma

Aim: To evaluate the effect of combination of dorzolamide hydrochloride 2% with timolol maleat 0.50% on intraocular pressure (IOP) changes during the day.

Methods: Seventy-two eyes of 36 patients were included in our study and patients were divided into two groups. Dorzolamide hydrochloride 2% was applied to the first group, and timolol maleat 0.50% to the second. At the first day after beginning treatment IOP measurements were done at 2nd, 4th, 6th and 12th hours. After completing one week of treatment dorzolamide hydrochloride 2% was added to the timolol group as a second drug, and the effect on daily IOP was investigated. Student t test was used for statistical analysis of the results.

(*) İ.Ü., Tıp Fak., Göz Hastalıkları ABD, Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Doktor
(**) İ.Ü., Tıp Fak., Göz Hastalıkları ABD, Profesör Doktor
(***) İ.Ü., Tıp Fak., Göz Hastalıkları ABD, Doçent Doktor

Mecmuaya Geliş Tarihi: 24.06.1999
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 24.07.1999
Kabul Tarihi: 29.07.1999

Results: Before treatment there was no significant difference for IOPs between the groups. On the first day IOP levels were significantly decreased in both groups. Timolol maleat 0.50% seemed to have greater hypotensive effect than dorzolamide but the difference was insignificant. At one week after adding dorzolamide hydrochloride 2% to timolol maleat using subjects in the second group the decreases in IOPs were significantly greater.

Conclusion: Dorzolamide hydrochloride 2% has additive hypotensive effects to timolol maleat 0.50% when used in combination.

Key words: Primary open angle glaucoma, dorzolamide hydrochloride, timolol maleat, ocular hypotension.

GİRİŞ

Primer açık açılı glokom (PAAG) asemptomatik, kronik, ilerleyici bir hastalıktır. PAAG tedavisinde gözü çil basıncını (GİB) düşürerek hastalığın ilerlemesini kontrol ederken optik sinir hasarını durdurmak veya geciktirmek amaçlanır (1).

Bu amaçla kullanılan antiglokomatöz ilaçlar içerisinde β blokerler en yaygın kullanım alanına sahiptir. Bazı hastalarda β blokerler tek başlarına yeterli olmadığı için dorzolamid hidrokloridin ikinci ilaç olarak verilmesi tavsiye edilmektedir (2,3,4,5,6).

Bizim çalışmamız timolol maleat %0.50 ile birlikte kullanıldığında dorzolamid hidroklorid %2'nin günlük GİB düzeylerine etkisini araştırmak üzere planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Glokom Biriminde PAAG tanısı ile izlenen hastalar değerlendirildi. Tek antiglokomatöz ilaç kullanan ve buna rağmen bazal GİB 22 mmHg veya üstünde olan, beraberinde görme alanı ve/veya optik disk hasarı olan olgular çalışma kapsamına alındı. Ancak görme alanında ağır glokomatöz hasarı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm olgulardan ayrıntılı anamnez alınarak herhangi bir nedenle göz içi cerrahisi geçiren, laser yapılmış olan, travma veya göz içi inflamasyon hikayesi olan olgular ile sistemik hastalıkları sebebi ile β bloker veya sulfonamid türevleri kullanması uygun olmayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Hipertansiyon gibi sistemik hastalığı sebebi ile sadece diüretik kullanan olgular çalışma grubuna dahil edilirken, sistemik β bloker veya karbonik anhidraz inhibitörü kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların çalışmaya alınmadan önce rutin oftalmolojik muayeneleri yapıldı. İlaç kesildikten sonraki 1 ve 2 haftada GİB ölçümleri yapıldı. Bu 15 gün zarfında GİB'nda ani yükselme olan olgular çalışmadan çıkarıldı.

Olguların kullandıkları ilaçlar kesildikten iki hafta sonraki günlük GİB eğrileri elde edildi. Değerlendirmeler sonucunda 36 olgunun 72 gözü prospektif çalışmamızın kapsamına alındı.

Hastalar randomize olarak 18 olguluk iki gruba ayrıldı. Çift körlüme yöntemi ile birinci gruptaki olgulara tek doz dorzolamid hidroklorid %2, ikinci gruptaki olgulara timolol maleat %0.50 damlatıldı. İlk damlanın damlatılmasından önce ve damlatma sonrası 2'nci, 4'üncü, 6'ncı, ve 12'nci saatlerde applanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri yapıldı.

Bir hafta boyunca sabah ve akşam saat 8'de %0.50 timolol maleat uygulanan olguların birinci hafta sonunda sabah dozları damlatılmadan GİB ölçümleri tekrarlandı. Ölçümleri yapılan bu ikinci gruptaki olgulara timolol maleat damlatılmasından 30 dakika sonra ikinci ilaç olarak dorzolamid hidroklorid %2 eklenerek damlatma sonrası 2'nci, 4'üncü, 6'ncı, ve 12'nci saatlerde applanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri yapıldı.

Bulunan değerler Student t testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grupta 7 erkek 11 kadın vardı. Hastaların yaşları birinci grupta 40-80 arasında değişirken (ortalama 60.47 ± 10.61), ikinci grupta 54-71 arasında değişiyordu (ortalama 63.24 ± 4.29). Gruplar arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$).

Tüm olguların ilaçsız ve ilaçlı GİB ortalamaları (\pm SD) değişiklikleri Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmiştir. Olguların ilaçsız günlük GİB ortalamaları sadece dorzolamid hidroklorid kullanılan grupta 24.15 ± 2.41 mmHg, timolol maleat kullanılan grupta 24.71 ± 2.14 mmHg idi. Tedavi öncesi GİB ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Dorzolamid hidroklorür %2 başlanan birinci grupta GİB ortalamaları (\pm SD) 2.saatte 17.91 ± 1.42 mmHg, 4.saatte 18.50 ± 1.84 mmHg, 6.saatte 19.14 ± 1.40

Tablo 1. Olgularımızda ilaç tedavisine başlamadan ve başladıktan sonraki göz içi basınç ölçüm ortalamaları (SD (mmHg). Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

	Dorzolamid hidroklorid %2	Timolol maleat %0.50	Timolol maleat %0.50 + Dorzolamid hidroklorid %2
İlaçsız	24.15 ± 2.41	24.71 ± 2.14	
2.saat	17.91 ± 1.42*	18.85 ± 2.11*	15.33 ± 2.10*
4.saat	18.50 ± 1.84*	16.52 ± 1.97*	15.17 ± 2.33*
6.saat	19.14 ± 1.40*	16.90 ± 1.80*	15.39 ± 4.04*
12.saat	21.01 ± 1.81	21.01 ± 1.81	17.97 ± 2.15*

* $p < 0.05$, anlamlı

mmHg, 12.saatte 21.01 ± 1.81 mmHg idi. Bu grupta en fazla düşüş 2.saatte %25.8 olarak bulundu. Günlük uygulamada dorzolamid hidroklorid tedavisi ile anlamlı bir düşüşün olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Timolol maleat başlanan ikinci gruptaki olgularda GİB ortalamaları (±SD) 2.saatte 18.85 ± 2.11 mmHg, 4.saatte 16.52 ± 1.97 mmHg, 6.saatte 16.90 ± 1.80 mmHg, 12.saatte 18.37 ± 1.84 mmHg bulundu ve GİB'nda sağlanan bu düşüşün tüm saatlerde anlamlı ($p < 0.05$) olduğu gözlemlendi. Bu grupta en fazla düşüş 4.saatte %33.1 olarak elde edildi.

Birinci ve ikinci gruptaki olguların GİB düşüş eğrileri incelendiğinde özellikle 4. ve 6. saatlerde timolol maleat kullanılan grupta daha fazla GİB düşüşü gözlemlendi. Ancak her iki gruptaki sonuçlar istatistiksel olarak

incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

İkinci gruptaki olguların, bir hafta boyunca sabah-akşam günde iki doz timolol maleat kullandıktan sonra birinci haftanın sonunda sabah dozları damlatılmadan ölçülen GİB ortalamaları 17.33 ± 2.07 mmHg idi. Sabah timolol dozundan 30 dakika sonra dorzolamid hidroklorid %2 damlatılarak GİB ölçümleri tekrarlandığında ortalama (±SD) olarak 2.saatte 15.33 ± 2.10 mmHg, 4.saatte 15.17 ± 2.33 mmHg, 6.saatte 15.39 ± 4.04 mmHg, 12.saatte 17.97 ± 2.15 mmHg bulundu. Gün içerisindeki göz içi basınç düşüşleri sabah değeri ile karşılaştırıldığında 12. saat dışında anlamlı düşüş olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

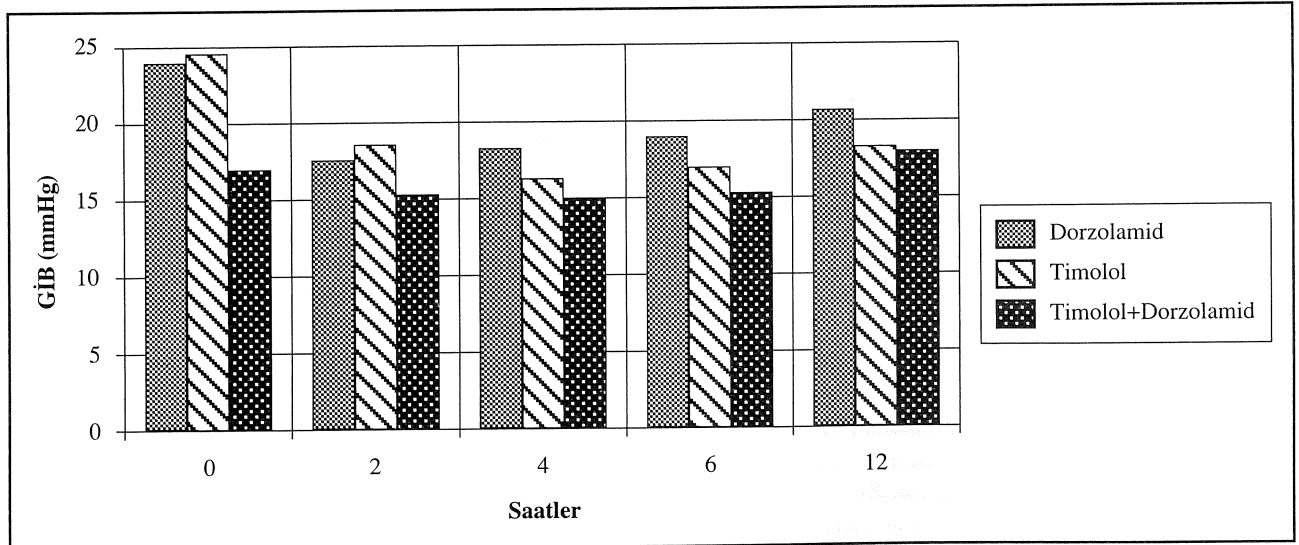
Olgulara dorzolamid eklenmesiyle elde edilen GİB değerleri timolol maleatın tek başına kullanıldığı grup ile karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark 12.saat dışında tüm saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tüm olguların 2inci, 4üncü, 6ncı ve 12nci saatlerde elde edilen ortalama GİB ortalamaları incelendiğinde timolol maleat %0.50 ile dorzolamid hidroklorid %2'ye göre GİB'nda daha fazla düşme sağlandığı, ancak timolol maleata dorzolamid hidroklorid eklenmesi ile her iki ilacın yalnız kullanımlarından daha büyük ölçüde GİB düşüşü sağlanabileceği anlaşıldı.

TARTIŞMA

Artmış GİB'nin tedavi edilmesi gereği optik sinir hasarı veya görme alan kaybı ile ilişkili olsun olmasın kabul edilmiştir. PAAG tedavisinde GİB'nin düşürülerek

Şekil 1. Olgularımızda ilaç tedavisine başlamadan ve başladıktan sonraki göz içi basınç ölçüm ortalamaları (mmHg)



optik sinir başı dolaşımının ve optik sinir apoptozisin kontrolü amaçlanır (7,8). Günümüzde yeni antiglokoma-töz ilaçları araştırılmakta ve bu ilaçların birlikte kullanımını irdeleyen çalışmalar yapılmaktadır (9,10).

Son yıllarda lokal olarak kullanılan karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) günlük kullanıma girmiştir (2,6). İlk olarak kullanıma giren dorzolamid hidroklorid diğer lokal KAİ'lerine göre daha fazla GİB düşürücü aktivite gösterir (11). Dorzolamidin en etkin aynı zamanda en az yan etkiye sahip konsantrasyonunun %2 olduğu bildirilmiştir (12). Dorzolamid ve timolol ön kamara sıvısı yapımını farklı mekanizmalarla etkilerler. Dorzolamid karbonik anhidrazın bir izoenzimi olan KA II'yi inhibe ederek silyer proseslerde bikarbonat iyonlarının oluşumunu ve arka kamaraya sodyum ve sıvı transportunu yavaşlatır (13). Diğer taraftan timolol cAMP üretimini ve aktif iyon taşınımını azaltarak azalmış ön kamara sıvısı üretimine sebep olur (14).

Dorzolamidin tek başına kullanıldığında timolole nazaran daha az GİB düşürücü etki gösterdiği bildirilmiştir (2). Biz de çalışmamızda en fazla düşüşü timolol ile 4.saatte %33.1 dorzolamid ile 2.saatte %25.8 oranında saptadık ve timolol ile tedavi olanlara göre dorzolamid alan olgularda daha az GİB düşüşü gözlemledik.

Çok merkezli çalışmalarda dorzolamid ile timololün birlikte kullanımının additif etki gösterdiği bildirilmiştir (15,16,17). PAAG'lu olgularda ve psödoeksfolyasyonu olan oküler hipertansiyonlu olgularda Hejil ve arkadaşları günde iki doz uygulanan timolol maleat %0.50'ye eklenen üç defa uygulanımlı dorzolamid hidroklorid %2'nin GİB değerlerini 6 aylık izlenim boyunca belirgin olarak düşürdüğünü gözlemişlerdir (3). Nardin ve arkadaşları da özellikle (bloker tedavisinin yeterli olmadığı hastalarda timolol tedavisine dorzolamidin eklenmesinin %13-21 oranında ek GİB düşüşü sağladığını bildirmişlerdir¹⁸. Biz de her iki ilacın birlikte kullanıldığı hastalarda timololün tek başına kullanıldığı olgulara oranla %12.5'lük ek GİB düşüşü saptadık. İstatistiksel olarak da anlamlı olan bu GİB düşüşünün özellikle tek ilaçla kontrol edilemeyen PAAG olgularında önemi büyüktür. Birlikte kullanımının etkinliğini gösteren çalışmamızın sonuçları, dorzolamid ve timololün beraber kullanımını araştıran daha önceki çalışmalar ile uygunluk göstermektedir (2,19).

Dorzolamid ve timololün birlikte kullanımı PAAG tedavisinde istenilen GİB düzeylerini sağlamakta ümit vaat etmektedir. Bu konuda devam eden kontrollü çalışmalar bu kombinasyonun yararı ve sonuçları konusunda daha fazla bilgilenmemize yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Shields MB: Textbook of glaucoma, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; 172-88.
2. Strahlman E, Tipping R, Vogel R: A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol and betaxolol. Arch Ophthalmol 1995; 113: 985-986.
3. Hejil A, Strahlman E, Sverrisso T, Brinchman-Hansen O, Puustjavri T, Tipping R: A comparison of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation and glaucoma or ocular hypertension. Ophthalmology 1997; 104: 137-142.
4. Lippa EA, Carlson LE, Ehinger B, Eriksson LO, Finnstrom K, Holmin C, Nilsson SE, Nyman K, Raitta C, Rin-vold A et al: Dose-responce and duration of action of dorzolamide a topical carbonic anhydrase inhibitor. Arch Ophthalmol 1992; 110: 495-499.
5. Wilkerson M, Cyrilin M, Lippa EA, Esposito D, Deasy D, Fenebianco D, Fazio R, Yblonski M, Shields MB: Four-week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. Arch Ophthalmol 1993; 111: 1343-1350.
6. Kitazawa Y: Long-term glaucoma treatment with MK-507, a topical carbonic anhydrase inhibitor. Ophthalmology 1993; 100: 81-87.
7. Netland PA, Erickson KA: Calcium channel blockers in glaucoma management. Ophthalmology Clinics of North America, 1995; 8: 327-324.
8. Harris A, Arend O, Arend S, Martin B: Effects of topical dorzolamide on retinal and retrobulbar hemodynamics. Acta Ophthalmol Scand 1996; 74: 569-572.
9. Hecht KA: Primary open angle glaucoma. In: American Academy of Ophthalmology, Section 8, Glaucoma, San Francisco, CA 1995-1996, 60-65.
10. Mao LK, Steward WC, Shields MB: Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1991; 111: 51-54.
11. Lippa EA, Schuman CS, Higginbotham EJ, Kass MA, Weinreb RN, Skuta GL et al: Dose-responce and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. Arch Ophthalmol 1992; 110: 495-9.
12. Strahlman E, Tipping R, Vogel R: A six-week dose-responce study of the ocular hypotensive effect of dorzolamide with a one-year extension. Am J Ophthalmol 1996; 122: 183-194.
13. Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, Adamsons IA, The Dorzolamide-timolol study group. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. Ophthalmology 1998; 105: 1945-51.
14. Neufeld AH, Bartels SP, Liu JHK: Laboratory and clinical studies on mechanism of action of timolol. Surv Ophthalmol 1983; 28: 286-90.
15. Hartenbaum D: The efficacy of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor, in combination with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma and ocular hypertension. Clin Ther 1996; 18: 460-465.

16. Strohmaier K, Snyder E, DuBiner H, Adamsons I: The Dorzolamide-Timolol study group. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmology* 1998; 105: 1936-1944.
17. Clineschmidt CM, Williams RD, Snyder E, Adamsons IA: The Dorzolamide-Timolol combination study group. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology* 1998; 105: 1952-9.
18. Nardin G et al: Activity of topical CA I, MK-507 bid when added to timolol bid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 989-94.
19. Strahlman ER, Vogel R, Tipping R et al: The use of dorzolamide and pilocarpine as adjunctive therapy to timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 1996; 103: 1283-93.

2000 YILI TOD ULUSAL ve ULUSLARARASI KESİNLEŞMİŞ BİLİMSEL TAKVİMİ				
ADI	ŞUBE	TARİH / YER	ANISINA	KONU
KIŞ SEMPOZYUMU	Konya-Antalya	2-5 Aralık 1999 Konya	Dr. Nazif İLDAY	2000 yılına girerken Türk Oftalmolojisi
NİSAN KURSU	Ankara	7-9 Nisan 2000	Dr. Orhan Sahir UZEL	Göz tamponatları, göz içi ilaç uygulamaları + Uygulamalı Videoanjiyografi
BAHAR SEMPOZYUMU	İstanbul	26-28 Mayıs 2000	Dr. Rifat Ahmet GÖZBERK	Son yılda oftalmolojideki Gelişmeler + Retina günleri + FFA Klübü
YAZ SEMPOZYUMU	Çukurova	15-17 Haziran 2000	Dr. Aziz BİRAND	Hipotoni
VI. INTERNATIONAL OCULAR INFLAMMATION SYMPOSIUM		18-23 Haziran 2000 Çırağan İSTANBUL		
3. ULUSLARARASI KORNEA, GÖZ BANKACILIĞI ve EKSTERNAL HASTALIKLAR KONFERANSI		13-16 Temmuz 2000 Conrad İSTANBUL		
ULUSAL KONGRE	Konya	1-4 Ekim 2000 Antalya	Dr. Behiç TÜZMEN	Reflaktif cerrahi Bengisu konferansı: Dr. Günhan ERBAKAN
XXX. ECLSO KONGRESİ		27-30 Eylül 2000 Antalya		

2001 YILI TOD ULUSAL ve ULUSLARARASI BİLİMSEL TAKVİMİ (KESİNLEŞMEMİŞ)				
ADI	ŞUBE	TARİH / YER	ANISINA	KONU
KIŞ SEMPOZYUMU	Bursa	Ocak 2001	Dr. Mustafa İZGÜR	Oftalmolojide iatrojenik komplikasyonlar
NİSAN KURSU	Ankara	6-8 Nisan 2001 Ankara	Dr. Münir BAYRAK	Makula hastalıkları
BAHAR SEMPOZYUMU	İstanbul	Mayıs 2001	Dr. Nergis ELTUTAR	Genetik ve göz
AVRUPA OFTALMOLOJİ KONGRESİ (SOE)		3-7 Haziran 2001 İstanbul		
YAZ SEMPOZYUMU	İzmir	Haziran 2001 3-4. Hafta ?		Gözlük Camları ve Optik Düzeltmeler + LVA
ULUSAL KONGRE	Çukurova	7-10 Ekim 2001	Dr. Mehmet SALMA	Kornea Bengisu konferansı: Dr. Sevgül BİLGİÇ