



Uygulamada Selektif Lazer Trabeküloplastiye Karşı Timolol İçeren Fiks Kombinasyonlar: Primer Açık Açılı Glokomda Replasman Çalışması

Selective Laser Trabeculoplasty vs. Fixed Combinations with Timolol in Practice: A Replacement Study in Primary Open Angle Glaucoma

Ali Kutlay Tufan, İsmail Umut Onur, Fadime Ulviye Yiğit, Ahmet Ağaçhan, Şenay Aşık Nacaroğlu
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada primer açık açılı glokomda 360° ve 180° selektif lazer trabeküloplasti (SLT) tedavisi seçeneklerinin 6 aylık süreçte etkinlik açısından timolol içeren fiks kombinasyonlarla (FK) değiştirilebilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, karşılaştırmalı, girişimsel olgu serisi olarak dizayn edilen çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Bu hastalara ait 18 göz SLT 180° tedavi alt grubuna, 22 göz de SLT 360° tedavi alt grubuna randomize edilirken, aynı ilaçları kullanan ve göz içi basınçları (GİB) özdeş olan diğer gözler de kontrol grubuna dahil edildi. SLT uygulanan gözlerde tedavinin hemen ardından timolol içeren FK'ler kesilirken, kontrol gözlerinde ise aynı şekilde devam edildi. Lazer sonrası 1. saatte ve 1. günde GİB yükselmesi değerlendirildi. GİB'in ve olası diğer komplikasyonların değerlendirildiği takip muayeneleri 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda gerçekleştirildi.

Bulgular: Lazer sonrası 1. saat ve 1. gün hariç (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,010$) 6 ay boyunca ortalama GİB değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Çoklu karşılaştırma analizinde GİB, gerek SLT 180° ve gerekse SLT 360° alt gruplarında, kontrol gözlerinden istatistiksel olarak 1. saatte yüksek iken ($p = 0,007$, $p < 0,001$); yalnızca 1. günde SLT 360° grubunda kontrol gözlerinden istatistiksel olarak düşüktü ($p = 0,013$).

Sonuç: SLT, GİB düşürme etkinliği açısından timolol içeren FK'lerle eşit etki gücüne sahip gözükmetedir. Ne var ki, SLT 360° uygulaması ilave etki sağlamayabilir.

Anahtar Kelimeler: Fiks kombinasyon antiglokomatöz ilaçlar, göz içi basıncı düşürme, primer açık açılı glokom, selektif lazer trabeküloplasti

Abstract

Objectives: To evaluate the potential of selective laser trabeculoplasty (SLT) in two arms (360° vs. 180°) as a replacement for fixed combinations (FCs) with timolol in primary open angle glaucoma over 6 months.

Materials and Methods: Of 40 patients in a prospective, comparative, interventional case series, 18 eyes and 22 eyes were randomized to SLT 180° and SLT 360° groups, respectively, along with 40 fellow-control eyes. FC with timolol was discontinued on the day of treatment for the eye to be operated on, while ongoing therapy was not interrupted for the contralateral eye. Eyes were examined for intraocular pressure (IOP) elevation 1 hour and 1 day after SLT. The follow-up visits were then scheduled for 1 week, 1 month, 3 months, and 6 months after, during the which the IOP of both eyes and any possible complications were evaluated.

Results: There were no statistically significant differences in mean IOPs through 6 months among the groups with exception of postlaser 1 hour and postlaser 1 day ($p < 0.001$ and $p = 0.010$, respectively). Multiple comparison analysis showed significantly higher IOP in both SLT 180° and SLT 360° subgroups compared to their controls at postlaser 1 hour ($p = 0.007$, $p < 0.001$) but significantly lower IOP only in SLT 360° subgroup compared to the controls at postlaser day 1 ($p = 0.013$).

Conclusion: SLT offers promising potential as a substitute equivalent to efficacy of FCs with timolol. However, SLT 360° may not achieve additional IOP reduction.

Keywords: Fixed combination antiglaucoma medications, intraocular pressure reduction rate, primary open-angle glaucoma, selective laser trabeculoplasty

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İsmail Umut Onur, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel.: +90 532 702 98 61 E-posta: umuton@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9028-2421

Geliş Tarihi/Received: 24.09.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.11.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Glokom tüm dünyada körlüğe neden olan en önemli nedenlerden ikincisidir ve hastaların %74'ünde primer açık açılı glokom (PAAG) görülür.¹ Mevcut tedavi yaklaşımları öncelikle farmakoterapi, daha sonra ikinci adım olarak lazer trabeküloplasti yaparak ve son seçenek olarak da insizyonel cerrahiden yararlanarak göz içi basıncını (GİB) düşürmeyi amaçlar.² Ancak, tıbbi tedavinin, tedaviye uyumsuzluk, kronik uygulamaya bağlı taşiflaksi ve yüksek ilaç maliyetlerinden dolayı finansal zorluklarla karşılaşma gibi bazı kendine özgü kısıtlılıkları vardır.^{3,4,5,6} Sonuç olarak, yirmi yıl boyunca medikal tedavi alan hastaların %27'sinde bir gözde körlük oluşur.⁷ Hasta uyumu ve yaşam kalitesini maksimum hale getirmek için son yıllarda GİB'yi düşürmek için sıkça kullanılan molekülleri içeren bazı fiks ilaç kombinasyonları (FK) geliştirilmiştir. Bu kombinasyonlar arasında topikal beta bloker olan %0,5 timololün bir prostaglandin analogu, bir alfa adrenoreseptör agonisti veya bir topikal karbonik anhidraz inhibitörü ile kombinasyonu sayılabilir.^{8,9} Yakın zamanda yapılan bir meta-analize uygun bulunan 41 randomize klinik çalışma dahil edilerek, ilaçtan arındırma döneminden sonra 6 farklı FK'nin etkinliği 53 koldan değerlendirilmiş ve ortalama günlük GİB'deki azalma travoprost/timolol ile %34,9, bimatoprost/timolol ile %34,3, latanoprost/timolol ile %33,9, brinzalomid/timolol ile %32,7, dorzolamid/timolol ile %29,9 ve brimonidin/timolol ile %28,1 olarak bildirilmiştir. Ancak istatistiksel açıdan, meta-analiz yalnızca latanoprost/timolol ve travoprost/timolol kombinasyonlarının GİB'yi düşürmede daha iyi sonuçlar verebileceğini göstermiş ve karşılaştırmalar çoğunlukla eşdeğerlik çerçevesinde kalmıştır.¹⁰

Latina ve De Leon¹¹ tarafından tanımlanan selektif lazer trabeküloplasti (SLT), birinci basamak tedavi olarak ve argon lazer trabeküloplastiyle (ALT) eşit etkinliğe sahip olduğu bildirilen diğerine nazaran daha yeni bir terapötik yaklaşımdır.¹² SLT için gerekli olan enerji ALT'de kullanılan enerjinin %1'inden daha azdır ve böylece trabeküler ağda (TA) minimum termal yanığa neden olur.^{13,14} SLT'nin GİB'yi düşürme mekanizması mekanik veya termal etkilerden^{15,16} ziyade biyokimyasal ve hücre yolaklarla ilişkili olduğundan, işlemin zaman içinde tekrarlanmasının mümkün olduğu düşünülmektedir ve bu da ilaçların aksine potansiyel maliyet tasarrufu özelliği anlamına gelir.¹⁷ Terapötik etkinlikle ilgili olarak, başlangıç değerlerine oranla GİB'de %26,4 ve %35,1 arasında düşme olduğunu bildiren bazı çalışmalar vardır^{2,18,19,20,21,22,23,24} ve bunlar yukarıda bahsedilen 6 FK'nin GİB azaltma oranları ile tutarlıdır. Ancak bildiğimiz kadarıyla, tıbbi tedavi yerine SLT yapılmasını değerlendiren tek çalışmada 6 ayda GİB'nin hedeflenen aralıkta tutulmasına olanak sağlayan anti-glokomatöz ilaçların sayısındaki azalma ortalama 2,0 [%95 güven aralığı (GA) 1,8-2,3] olarak bildirmiştir.²⁵ Sonuç olarak, SLT'nin teorik olarak FK'lere benzer biçimde GİB'yi azalttığı ve uygulamada onların yerini alabileceği düşünülmektedir.

Bütün FK'lerin GİB'yi eşdeğerlik çerçevesinde azalttığını varsayarak, bu çalışmada PAAG olgularında 6 ay süresince GİB'deki azalmayı karşılaştırarak FK'lerin yerini SLT'nin alma

potansiyelini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca SLT 360° ve SLT 180° uygulamalarının etkinliğini de karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma prospektif, karşılaştırmalı ve girişimsel olgu serisi olarak tasarlanmış ve Aralık 2012 ve Haziran 2013 tarihleri arasında yürütülmüştür. Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra [Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, (2012-116)], üçüncü basamak tedavi hizmeti veren hastanemizin glokom birimindeki hasta dosyaları incelendi. Çalışmaya dahil etme kriterleri aşağıdaki şekilde belirlendi:

- Her iki gözde bilateral PAAG varlığı,
- Her iki göz için aynı anti-glokom ilaçların aynı dozda kullanılıyor olması ve ilaçlar arasında en azından bir %0,5 timolol maleat FK'nin kullanılıyor olması,
- Her iki gözde GİB ≤ 23 mmHg (son 3 ölçümün ortalaması) ve eşit olması (son 3 ölçümde her iki göz arasındaki GİB farkının ≤ 2 mmHg olması).

Hasta dosyaları incelemesinde glokom tanısı, glokomatöz disk hasarı - dikey çukurlaşma, diffüz ve fokal nöral kenar incilmesi baz alınarak fiksasyon kayıplarınının %20'nin altında olduğu ve hatalı pozitif ve negatiflerin %30'un altında olduğu en az iki güvenilir görme alanı testi ile doğrulanmıştır (Humphrey Field Analyzer, Swedish Interactive Threshold Algorithm 24.2 test, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD). Patern sapma grafiğinde %5 seviyesinde üç komşu noktayı içeren skotomlar ardışık görme alanlarında arandı. Güvenilir görme alanı testi sonuçları yoksa alternatif olarak, spektral domain-optik koherans tomografide en az iki ayrı çekimde diskte değişiklik olduğunu doğrulayan peripapiller retinal sinir lifi tabakasında (RSLT) %1 düzeyinde incelmeye görülen en az bir sektörün veya %5 düzeyinde incelmeye izlenen iki komşu sektörün görülmesi olarak belirlendi (RSLT 3.45 protocol, RTVue-100 OCT, Optovue Inc, Fremont, CA). Bunun sonucunda yukarıda bahsedilen kriterleri karşılayan 44 hasta ile görüşme yapıldı ve çalışma hakkında bilgi verildi. Hastalardan gönüllülük esasına dayanarak sözlü ve yazılı onam alındı. Daha sonra bu hastalardan dördü, katarakt ameliyatı (1 hasta), glokom ilaçlarını kullanmaya uyum sağlayamama (2 hasta) ve izlemlere gelmeme (1 hasta) nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Hastaların bir gözü lazer tedavisi için rastgele seçildi ve girişim grubuna dahil edildi. Diğer göz için tıbbi tedaviye devam edilerek kontrol grubuna dahil edilmiştir. Girişim grubundaki gözler daha sonra SLT 180° ve SLT 360° lazer (U.O. tarafından) alt gruplarına randomize olarak ayrıldı. Lazer tedavisinden önce takip dosyalarındaki kayıtları doğrulamak için her iki göze medikal ve oftalmolojik öykü, refraksiyon kusuru, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GİB ölçümü (Goldmann aplanasyon tonometresi), biyomikroskopik muayene ve fundoskopiden oluşan kapsamlı göz muayenesi yapıldı. Açıkların 3-4 kadranda açık olduğunu doğrulamak için 3 aynalı lens (Design-OG3M-10, Ocular, Bellevue, WA, ABD) kullanılarak gonyoskopi yapıldı (Shaffer evre 3-4) (K.T. tarafından).

İntraoküler operasyon veya lazer girişimi öyküsü, psödoeksfoliasyon, pigmenter glokom veya ileri derece glokomu (dikey çukurlaşma/disk >0,8) olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca hassas tonometri veya çukur ve optik disk görüntülemesini engelleyebilecek kornea ve/veya lens bozukluğu olan gözler de çalışmadan çıkarıldı.

Tedavide q-anahtarlı, frekans katlamalı 532 nm dalga boyunda Nd:YAG (Selecta 2, Lumenis, Coherent, Inc., Palo Alto, CA, ABD) lazer kullanıldı. Atış süresi ve spot boyutu sırasıyla 3 ns ve 400 µm olarak seçildi. Yüzde 0,5 proparakain hidroklorür ile lokal anestezinin ardından, pigmente TA'ya odaklanıldı ve özel tasarlanmış SLT gonyo lens ile (Latina, Ocular Instruments, Bellevue, WA, ABD) üst üste çakışmayan eşit aralıklı lazer spotları TA'nın 180° inferior bölgesine veya 360° tamamına yerleştirildi (U.Y. tarafından). Tedaviye ilk olarak 0,7 mJ enerji ile başlandı. Daha sonra enerji 0,1 mJ aralıklarla TA'da oluşan kaviteye göre artırıldı ve daha sonra işlem süresince sabit tutuldu. Ani GİB artışlarını önlemek için SLT uygulamasından yarım saat önce ve işlemden hemen sonra %1 apraklonidin uygulandı. Lazer işlemi sonrası için ilave topikal steroid veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaç reçete edilmedi. Lazer tedavisi (180° veya 360°) öncesinde kullanılan %0,5 timolol maleat kombinasyonunun jenerik ismi ile birlikte toplam lazer spot sayısı ve toplam kullanılan enerji miktarı kaydedildi.

İşlem yapılacak göz için tedavi gününde %0,5 timolol maleat kombinasyon tedavisi kesildi, diğer göz için tedaviye devam edildi. Hastalar girişimden sonra 1. saat ve 1. günde GİB artışı ve ön kamara reaksiyonu açısından muayene edildi. Takip izlemleri operasyondan sonra 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ay olarak belirlendi ve izlemlerde her iki göz için GİB Goldmann aplanasyon tonometri ile değerlendirildi. Olası komplikasyonlar kaydedildi ve uygun tedavi başlandı. GİB ölçümleri sabah 10:00 ile öğleden sonra 15:00 saatleri arasında yapıldı.

Yüzde 0,5 timolol maleat kombinasyonu %0,03 bimatoprost, %0,004 travoprost veya %0,005 latanoprost içeren preparatlar akşam bir kez (saat 20:00) bir damla şeklinde, ve %2 dorzolamit hidroklorür, %1 brinzolamit, veya %0,2 brimonidin tartrat içeren kombinasyonlar günde iki kez (08:00 ve 20:00) bir damla şeklinde kullanıldı.

Bütün veriler SPSS sürüm 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programından yararlanılarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, opere edilen göz (sağ veya sol), lazer tedavisinden önce kullanılan antiglokom ilaçların sayısı (FK'ler 2 ilaç olarak kabul edildi), fiks %0,5 timolol maleat kombinasyonlarının dağılımı, lazer spotlarının sayısı ve uygulanan toplam enerji miktarı gibi demografik veriler ortalama, standart sapma (ortalama ± standart sapma) ve/veya frekans, yüzdelik değer ve %95 GA olarak ifade edildi. Tekrarlanan GİB ölçümü sonuçlarının ortalama değerlerinin zaman ile değişimi bir grafik ile gösterildi. Yaş, tekrarlanan GİB ölçümleri ve lazer işlemi öncesi antiglokom ilaçların sayısını gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmalarında varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanıldı. SLT grupları arasında lazer spot sayıları ve kullanılan toplam enerji miktarı Student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Cinsiyet, opere edilen göz gibi kategorik değişkenlerin çoklu karşılaştırmaları için

ki-kare testi kullanıldı. Uygun p anlamlılık değerleri grafik veya tablolarda gösterildi.

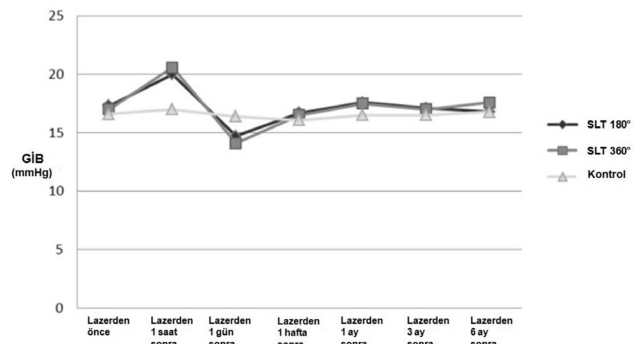
Bulgular

Çalışmaya toplam 40 hasta dahil edildi. SLT 180° grubunda 18 göz ve SLT 360° grubunda 22 göz mevcuttu. Hastaların diğer gözleri çalışma süresince kontrol grubu olarak korundu. Bütün hastalar beyaz ırktandı.

Hastaların demografik verileri ve temel özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Yaş, cinsiyet, tedavi edilen taraf, lazer işlemi öncesi ortalama GİB ve lazer işlemi öncesi antiglokom ilaç sayısı açısından SLT 180° ve SLT 360° tedavi alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,986, 0,960, 0,817, 0,667, 0,696). Ancak, bekleneneği şekilde alt gruplar arasında lazer spotları sayısı ve kullanılan toplam enerji miktarında anlamlı fark mevcuttu (p<0,001).

Tablo 2, SLT 180° ve SLT 360° alt gruplarında girişim öncesi kullanılan fiks %0,5 timolol maleat kombinasyonlarının dağılımını göstermektedir.

SLT 180°, SLT 360° ve kontrol gruplarının lazer işlemi öncesi ve işlem sonrası 1. saat, 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. aydaki ortalama GİB değerleri Tablo 3'te verilmektedir. Lazer işlemi sonrası 1. saat ve 1. gün (sırasıyla p<0,001 ve p=0,010) dışında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Buna ilişkin olarak, Tukey çoklu karşılaştırma testi ile lazer işlemi sonrası 1. saatte kontrol grubuna kıyasla SLT 180° ve SLT 360° alt gruplarında GİB değerleri anlamlı derecede yüksek (sırasıyla, p=0,007, p<0,001) bulunurken, lazer işlemi sonrası 1. günde yalnızca SLT 360° alt grubunda GİB değerleri anlamlı derecede düşük (p=0,013) bulundu. Şekil 1'de ilk 6 ayda süresince ortalama GİB değişiklikleri gösterilmektedir. Bununla uyumlu olarak, SLT 180° ve SLT 360° işlemleri sonrası ortalama GİB değerleri 1. saatte önemli düzeyde ve ani bir artış göstermiş ve işlem sonrası 1. günde azalma izlenmiştir. Ancak, hiçbir gözde GİB 30 mmHg değerinin üzerine çıkmadı veya ön kamarada az sayıda hücre ve bulanıklık dışında (lazer işlemi sonrası 1. saatte) herhangi bir komplikasyon görülmedi. Ayrıca, 6 aylık süre boyunca kontrol grubunda tekrarlanan GİB ölçümlerinin ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,191, ANOVA).



Şekil 1. Altı aylık dönemde ortalama göz içi basıncı değişimi
*SLT: Selektif lazer trabeküloplastisi, GİB: Göz içi basıncı

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri, tedavi öncesi ölçülen ve tedavi ile ilişkili verileri				
	SLT 180° (n=18)	SLT 360° (n=22)	Kontrol (n=40)	p
Yaş (yıl) Ortalama ± SS (%95 GA)	54,2±12,4 (48,0-60,4)	53,6±7,6 (50,2-57,0)	53,9±9,9 (50,7-57,1)	0,986*
Cinsiyet				
Erkek	9 (%50)	10 (%45,5)	19 (%47,5)	0,960**
Kadın	9 (%50)	12 (%54,5)	21 (%52,5)	
Göz				
Sağ	8 (%44,4)	12 (%54,5)	20 (%50)	0,817**
Sol	10 (%55,6)	10 (%45,5)	20 (%50)	
Lazer öncesi GİB (mmHg) Ortalama ± SS (%95 GA)	17,3±2,3 (16,2-18,5)	17,0±2,9 (15,7-18,4)	16,6±2,6 (15,8-17,5)	0,667*
Lazer öncesi AGİ sayısı Ortalama ± SS (%95 GA)	2,2±0,4 (2,05-2,51)	2,4±0,5 (2,19-2,63)	2,3±0,4 (2,20-2,50)	0,696*
Lazer spot sayısı Ortalama ± SS (%95 GA)	56,0±6,5 (52,8-59,2)	97,5±11,5 (92,5-102,7)	-	<0,001 [†]
Toplam enerji (mJ) Ortalama ± SS (%95 GA)	65,6±17,2 (57,1-74,3)	116,0±31,7 (101,9-130,1)	-	<0,001 [†]

SLT: Selektif lazer trabeküloplasti, AGİ: Anti-glokom ilaç, GİB: Göz içi basıncı, SS: Standart sapma, GA: Güven aralığı
*ANOVA, **Ki-kare testi, [†]Student t-testi

Tablo 2. Hastaların girişim öncesi kullandığı %0,5 timolol maleat içeren fikse kombinasyonların gruplar arasındaki dağılımı		
Girişim öncesi kullanılan %0,5 timolol maleat içeren fikse kombinasyon	SLT 180° (n=18)	SLT 360° (n=22)
%0,5 Timolol maleat + %0,03 bimatoprost	7 (%38,9)	5 (%22,7)
%0,5 Timolol maleat + %2 dorzolamid hidroklorit	7 (%38,9)	12 (%54,5)
%0,5 Timolol maleat + %1 brinzolamid	1 (%5,6)	2 (%9,1)
%0,5 Timolol maleat + %0,004 travoprost	0 (%0)	2 (%9,1)
%0,5 Timolol maleat + %0,2 brimonidin tartrat	2 (%11,1)	1 (%4,5)
%0,5 Timolol maleat + %0,005 latanoprost	1 (%5,6)	0 (%0)

SLT: Selektif lazer trabeküloplasti

Tartışma

Prospektif, randomize, çok merkezli bir klinik araştırma olarak tasarlanan SLT/Med çalışmasında ilk tedavi seçeneği olarak SLT ile prostoglandin tedavisi karşılaştırılmış ve başlangıç değerlerine kıyasla GİB'de sırasıyla %26,4 ve %27,8 oranında azalma görülmüştür.² Lai ve ark.²¹ 5. yıl izleminde SLT vs. tıbbi tedavi ile ortalama GİB değerlerinin ilk ölçülen değerlere kıyasla sırasıyla %32,1 ve %33,2 oranında azaltıldığını bildirmiştir. Nagar ve ark.^{26,27} SLT 360° ile latanoprost %0,005'i karşılaştırdıkları çalışmalarında 4-6. aylar arasında azalma miktarının istatistiksel olarak anlamsız düzeye gerilediğini bildirmiştir. Melamed ve ark.²⁰ ve McIlraith ve ark.²⁸ tarafından yapılan diğer iki prospektif, randomize olmayan çalışmada SLT'nin ilk tedavi

seçeneği olarak kullanılmasıyla benzer düzeyde azalma elde edildiği bildirilmiştir. Kara ve ark.²⁹ tarafından gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada 1. yılda GİB değerinin ortalama %22,5 azaldığı gösterilmiştir. Öte yandan, Cheng ve ark.¹⁰ tarafından yapılan bir meta-analizde 41 randomize çalışma değerlendirilmiş ve yukarıda bahsedilen SLT çalışmalarına benzer GİB değişikliklerinin %0,5 timolol maleat kombinasyonları ile elde edilebildiği bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımız FK tedavisi alan hastalarda SLT'nin en az 6 ay boyunca başarılı bir şekilde aynı GİB seviyelerini koruyabileceğini göstermiştir ve bu bulgu Francis ve ark.'nın²⁵ 6. ayda antiglokom ilaç sayısındaki ortalama azalmayı 2 olarak bildirdikleri çalışmayı destekler niteliktedir.

Tedavi güvenliği açısından değerlendirildiğinde, GİB'de ani artışları önlemek için çalışmada %1 apraklonidin uygulanmasına rağmen, lazer işlemi sonrası 1. saatte ortalama GİB değerleri kontrol grubu olarak kullanılan kontralateral gözlerle kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Profeksi olmadan, Helvacioğlu ve ark.³⁰ lazer işlemi sonrası 1. ve 2. saatte yaklaşık tüm gözlerde ani 3-4 mmHg GİB artışı bildirmiştir. Ancak bizim bulgularımız, profaktik %0,5 veya %1 apraklonidin uygulandıktan sonra lazer işlemi yapılan gözlerde işlem sonrası 1. ve 2. saatlerde olguların %8,4 ile %10,3'ünde ani 3-5 mmHg GİB artışı bildiren önceki raporlarla tutarlıdır.^{24,31,32} Ayrıca, 6 ay süre ile ortalama GİB izlendikten sonra, SLT 360° ile kontrol grubu karşılaştırmasının da sadece istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaştığı lazer işlemi sonrası 1. günde SLT 180° ve 360° ile daha düşük ortalama GİB'leri elde edilmiştir. İşlemden 2-3 hafta önce ilaçları kesilerek arındırma yapmadığımız ve ilaçları hemen lazer işleminden sonra kestığımız akıldaki bulundurulmalıdır. Bu nedenle, lazer işlemi sonrası 1. günde ölçülen düşük GİB değerlerinde SLT'nin katkısı olduğunu ancak

Tablo 3. Girişimden önce ve sonra ölçülen ortalama göz içi basıncı değerleri				
GİB (mmHg)	SLT 180° (n=18) Ortalama ± SS (%95 GA)	SLT 360° (n=22) Ortalama ± SS (%95 GA)	Kontrol (n=40) Ortalama ± SS (%95 GA)	p*
Lazerden önce	17,3±2,3 (16,2-18,5)	17,0±2,9 (15,7-18,4)	16,6±2,6 (15,8-17,5)	0,667
Lazerden 1 saat sonra	20,0±2,8 (18,6-21,4)	20,6±4,3 (18,7-22,5)	17,0±2,9 (16,1-18,0)	<0,001
Lazerden 1 gün sonra	14,7±2,4 (13,5-15,9)	14,1±3,5 (12,6-15,7)	16,4±2,8 (15,5-17,3)	0,010
Lazerden 1 hafta sonra	16,7±2,5 (15,5-18,0)	16,5±3,5 (15,0-18,1)	16,1±2,7 (15,2-17,0)	0,732
Lazerden 1 ay sonra	17,6±2,7 (16,2-19,0)	17,5±3,2 (16,0-18,9)	16,5±2,6 (15,7-17,3)	0,251
Lazerden 3 ay sonra	17,1±2,4 (16,0-18,4)	17,0±3,0 (15,7-18,4)	16,5±2,7 (15,7-17,4)	0,670
Lazerden 6 ay sonra	16,8±2,4 (15,6-18,0)	17,6±3,1 (16,3-19,0)	16,8±2,4 (16,0-17,7)	0,473
p**	-	-	**0,191	-

SLT: Selektif lazer trabeküloplastisi, GİB: Göz içi basıncı,
*ANOVA, GA: Güven aralığı, SS: Standart sapma, **Gruplar arası (kontrol grubu) karşılaştırma (ANOVA)

sadece SLT'nin GİB'yi düşürücü hızlı etkisine bağlı olmadığını düşünüyoruz. SLT'den hemen önce profilaktik %0,5 apraklonidin uygulaması da süregelen etkisiyle GİB'nin düşmesine katkı sağlamış olabilir.

GİB'yi azaltma etkinliğinde SLT 360°nin SLT 180°den etkili olması çelişkilidir. Nagar ve ark.³³ PAAG hastalarında SLT 180° ve SLT 360° arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişken, SLT 90° en az etkili sonucu vermiştir. Bununla birlikte, Shibata ve ark.³⁴ ve Prasad ve ark.'nın¹⁹ çalışmaları ortalama GİB'yi düşürmede veya GİB dalgalanmalarını azaltmada SLT 360°nin SLT 180°'ye göre daha etkili olduğunu savunmaktadır. Ayrıca, Song ve ark.³⁵ SLT 180° ile başarısızlık oranının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda 6 aylık sürede SLT 360° ile sağlanan GİB'de azalma SLT 180°'den anlamlı düzeyde farklı değildir.

Sonuçlarımız yorumlanırken çalışmamızın bazı kısıtlılıkları dikkate alınmalıdır. İlk olarak, bir göze SLT uygulayıp diğer gözde antiglokomatöz tedavinin devam ettirilmesi sürecinde her iki tedavi yaklaşımı için olası çapraz tedavi etkisini akıldan çıkartmamalıdır. McIlraith ve ark.²⁸ SLT sonrası tedavi edilmeyen kontralateral gözde 6 aya kadar GİB'nin yaklaşık %10 azaldığını göstermiştir. Benzer şekilde, oküler hipertansiyon tedavi çalışmasının medikal tedavi kolunda topikal beta-blokerlerin kontralateral etkisiyle tedavi edilmemiş gözde GİB'de %5,8 ile %12 arasında azalma gösterilmiştir.³⁶ Ancak, biz GİB'de çapraz tedavi etkisini akla getiren herhangi bir bulguya rastlamadık. Çalışmamızda antiglokom ilaçlar ve SLT'nin çapraz tedavi etkilerinin var ise de maskelenmiş olabileceğini veya birbirini etkisiz hale getirmiş olabileceğini tahmin ediyoruz.

GİB'nin sadece gündüz ve bir kez ölçülmüş olması çalışmamızda günlük dalgalanmaları ve en yüksek GİB değerini değerlendirmemizi engellemiştir. Glokomun ilerlemesinde günlük dalgalanma miktarı bağımsız bir risk faktörü olduğundan, primer tedavi olarak önerilmeden önce ilaç tedavisi gibi SLT'nin de belirli bir miktarda dalgalanmaları azalttığı gösterilmelidir.³⁷ Bununla ilgili olarak, Nagar ve ark.²⁶ dalgalanmayı azaltmadaki SLT'nin başarı oranını %50, latanoprostun başarı oranını ise %83 olarak bildirmiştir.

Bu çalışmanın üçüncü ve en önemli kısıtlaması ise gerçekte böyle olmayabileceği halde eşdeğerlik aralığındaki bütün FK'lerin GİB'yi benzer şekilde azalttığını varsaymaktır. Bildiğimiz kadarıyla, tüm beta-bloker %0,5 timolol kombinasyonlarının GİB'yi azaltmadaki etkinliklerini tek bir klinik çalışma içinde karşılaştırılmamıştır. Kapsamlı derleme ve meta-analizlerden elde edilen sonuçlara göre, prostaglandin-timolol FK'lerin diğer timolol kombinasyonlarına göre GİB'yi azaltmada daha etkili olabileceği düşünülmektedir.^{10,38,39} Yakın zamanda yayımlanan sistematik bir derlemede, özellikle bimatoprost/timolol FK'nin, latanoprost ya da travoprostun da içinde bulunduğu diğer prostaglandin-timolol kombinasyonlarına göre GİB'yi azaltmada daha başarılı olduğu bildirilmiştir.⁴⁰ Bu nedenle, güvenilir bir dayanak oluşturmak için bütün kombinasyonların GİB'yi azaltma etkisi açısından karşılaştıran bir klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, FK'ler hastaların uyumunda ilerleme, prezervan miktarında azalma sağladığından yakın zamanda daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Sonuçlarımızın da ortaya koyduğu biçimde alternatif olarak, SLT glokom tedavisi için kombinasyon tedavilerinin etkinliğine benzer ümit verici bir potansiyel sunmaktadır. SLT ile ilgili olarak akla takılan bir olası sorun, etkisinin zamanla azalması olabilir.²³ Bununla birlikte, Avery ve ark.⁴¹ ve Hong ve ark.⁴² tekrarlayan SLT uygulamalarında ilk tedaviyle kıyaslanabilecek düzeyde güvenilir ve benzer GİB azalma oranlarını elde etmişlerdir. Bu nedenle, uyum sağlamakta zorlanan hastalar ve prezervana bağlı yan etkilerin görüldüğü hastalar için SLT daha uzun süre antiglokom tedavinin kullanılmadığı bir dönem sağlayabilir. Sabit kombinasyon tedavileri ve SLT karşılaştırmasında kesin bir sonuca varmadan önce daha yüksek sayıda hastanın dahil edildiği, daha uzun süreli prospektif çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Sonuç

SLT, timolol içeren FK tedavilerinin etkinliğine eşdeğer bir tedavi olarak ümit verici bir potansiyele sahiptir. Ancak, SLT 360°, GİB'de ek bir azalma sağlamayabilir.

Teşekkür

Yazarlar Dr. Murat İçen'e İngilizce redaksiyon için teşekkürlerini sunarlar.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, (2012-116).

Hasta Onayı: Yazılı ve sözlü onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Fadime Ulviye Yiğit, Konsept: İsmail Umut Onur, Dizayn: İsmail Umut Onur, Fadime Ulviye Yiğit, Veri Toplama veya İşleme: Ali Kutlay Tufan, Analiz veya Yorumlama: Şenay Aşık Nacaroglu, Literatür Arama: Ahmet Ağaçhan, Yazan: İsmail Umut Onur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:262-267.
2. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, Molineaux J, Wizov SS, Marcellino G; SLT/Med Study Group. Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial. *J Glaucoma.* 2012;21:460-468.
3. Kass MA, Gordon M, Morley RE Jr, Meltzer DW, Goldberg JJ. Compliance with topical timolol treatment. *Am J Ophthalmol.* 1987;15:188-193.
4. Schwartz GF, Reardon G, Mozaffari E. Persistence with latanoprost or timolol in primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1 Suppl):13-16.
5. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, Lee PP, Hoerger TJ, McCall N, Klein R, Tielsch JM, Vijan S, Saaddine J. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1754-1760.
6. Realini T. Selective laser trabeculoplasty for the management of open-angle glaucoma in St. Lucia. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:321-327.
7. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, Herman DC, Hodge DO, Yawn BP, Butterfield LC, Gray DT. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1998;105:2099-2104.
8. Fechtner RD, Realini T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:132-135.
9. Khouri AS, Realini T, Fechtner RD. Use of fixed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. *Drugs Aging.* 200;24:1007-1016.
10. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular Pressure-Lowering Effects of Commonly Used Fixed-Combination Drugs with Timolol: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One.* 2012;7:e45079.
11. Latina MA, De Leon JM. Selective laser trabeculoplasty. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18:409-419.
12. Wong MO, Lee JW, Choy BN, Chan JC, Lai JS. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2015;60:36-50.
13. Samples JR, Singh K, Lin SC, Francis BA, Hodapp E, Jampel HD, Smith SD. Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2011;118:2296-2302.
14. Stein JD, Challa P. Mechanisms of action and efficacy of argon laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:140-145.

15. Ruddat MS, Alexander JR, Samples JR. Early changes in trabecular metalloproteinase mRNA levels in response to laser trabeculoplasty are induced by media borne factors. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(Suppl):280.
16. Kramer TR, Noecker RJ. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology.* 2001;108:773-779.
17. Lee R, Hutnik CM. Projected cost comparison of selective laser trabeculoplasty versus glaucoma medication in the Ontario Health Insurance Plan. *Can J Ophthalmol.* 2006;41:449-456.
18. Russo V, Barone A, Cosma A, Stella A, Delle Noci N. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with uncontrolled open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:429-434.
19. Prasad N, Murthy S, Dagianis JJ, Latina MA. A comparison of the intervisit intraocular pressure fluctuation after 180 and 360 degrees of selective laser trabeculoplasty (SLT) as a primary therapy in primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2009;18:157-160.
20. Melamed S, Ben Simon GJ, Levkovich VH. Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, non-randomized pilot study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:957-960.
21. Lai JS, Chua JK, Tham CC, Lam DS. Five-year follow up of selective laser trabeculoplasty in Chinese eyes. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004;32:368-372.
22. Mahdy MA. Efficacy and safety of selective laser trabeculoplasty as a primary procedure for controlling intraocular pressure in primary open angle glaucoma and ocular hypertensive patients. *Sultan Quaboos Univ Med J.* 2008;8:53-58.
23. Juzych MS, Chopra V, Banitt MR, Hughes BA, Kim C, Goulas M, Shin DH. Comparison of long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2004;111:1853-1859.
24. Grachner T. Intraocular pressure response of capsular glaucoma and primary open-angle glaucoma to selective Nd: Yag laser trabeculoplasty: a prospective, comparative clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12:287-292.
25. Francis BA, Ianchulev T, Schofield JK, Minckler DS. Selective Laser Trabeculoplasty as a Replacement for medical Therapy in Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:524-525.
26. Nagar M, Luhishi E, Shah N. Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:497-501.
27. McAlinden C. Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review. *Eye (Lond).* 2014;28:249-258.
28. McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, Hutnik CM. Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive therapy for open angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2006;15:124-130.
29. Kara N, Altinkaynak H, Satana B, Altan C, Yuksel K, Demirok A, Yilmaz OF. Evaluation of factors influencing the outcomes of selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma. *Turk J Ophthalmol.* 2011;41v:304-308.
30. Helvacioğlu F, Akingol Z, Sencan S, Tunc Z. Early intraocular pressure spikes observed after selective laser trabeculoplasty treatment and risk factors. *Turk J Ophthalmol.* 2014;44:365-369.
31. Damji KF, Bovell AM, Hodge WG, Rock W, Shah K, Buhrmann R, Pan YI. Selective laser trabeculoplasty vs. argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1490-1494.
32. Grachner T. Intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2001;215:267-270.
33. Nagar M, Ogunyomade A, O'Brart DP, Howes F, Marshall J. A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1413-1417.
34. Shibata M, Sugiyama T, Ishida O, Ueki M, Kojima S, Okuda T, Ikeda T. Clinical results of Selective Laser Trabeculoplasty in Open-Angle Glaucoma in Japanese Eyes: Comparison of 180 Degree With 360 Degree SLT. *J Glaucoma.* 2012;21:17-21.

35. Song J, Lee PP, Epstein DL, Stinnett SS, Herndon LW Jr, Asrani SG, Allingham RR, Challa P. High failure rate associated with 180 degree selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma*. 2005;14:400-408.
36. Piltz J, Gross R, Shin DH, Beiser JA, Dorr DA, Kass MA, Gordon MO. Contralateral effect of topical beta-adrenergic antagonists in initial one-eyed trials in the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:441-453.
37. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9:134-142.
38. Hommer A, Sperl P, Resch H, Popa-Cherecheanu A, Qiao C, Schmetterer L, Garhöfer G. A double masked randomized crossover study comparing the effect of latanoprost/timolol and brimonidine/timolol fixed combination on Intraocular pressure and ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28:569-575.
39. Ozer MA, Acar M, Yildirim C. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed combination drugs with timolol in the management of primary open-angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2014;7:832-836.
40. Lou H, Wang H, Zong Y, Cheng JW, Wei RL. Efficacy and Tolerability of prostaglandin-Timolol Fixed Combinations: An updated systematic review and meta analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31:1139-1147.
41. Avery N, Ang GS, Nicholas S, Wells A. Repeatability of primary selective laser trabeculoplasty in patients with primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2013; 33:501-506.
42. Hong BK, Winer JC, Martone JE, Wand M, Altman B, Shields B. Repeat selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma*. 2009;18:180-183.