

# Primer Açık Açılı Glokomlu Olgularda Topikal Latanoprost Tedavisinin Etkinliği Üzerine Merkezi Kornea Kalınlığının Etkisi

Effect of Central Corneal Thickness on the Efficacy of Topical Latanoprost Therapy in Cases with Primary Open Angle Glaucoma

Kemal TÜRKYILMAZ<sup>1</sup>, Adem TÜRK<sup>2</sup>, Ali KURT<sup>1</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

## ÖZ

**Amaç:** Primer açık açılı glokomlu (PAAG) olgularda topikal latanoprost tedavisinin etkinliği üzerine merkezi kornea kalınlığının (MKK) etkisini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Bu ileriye dönük çalışmada 33 PAAG'li hastaya ait 54 gözdeki klinik bulgular araştırıldı. Tüm gözlerde ultrasonik pakimetriyle MKK ve nonkontakt tonometriyle göz içi basıncı (GİB) ölçüldü. Daha sonra gözler ince ( $\leq 540$  mikron) ve kalın ( $> 540$  mikron) kornealı gruplar olarak ayrıldı. Tüm gözler %0.005 latanoprost ile tedavi edildi ve dördüncü haftada sonuç GİB değerleri ölçüldü. İki gruptaki MKK ve GİB ölçümleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve MKK ile tedaviyle elde edilen GİB düşüşü arasındaki ilişkiler incelendi.

**Bulgular:** İnce kornealı grupta ( $n=28$ ) ortalama MKK  $525.07 \pm 18.06$  mikron ve bazal GİB düzeyleri  $25.25 \pm 2.19$  mmHg idi. Bu değerler kalın kornealı grupta ( $n=26$ ) sırasıyla  $569.62 \pm 22.14$  mikron ve  $26.31 \pm 2.74$  mmHg idi. İki grup arasında bazal GİB değerleri açısından farklılık yokken ( $p=0.122$ ), MKK değerleri açısından farklılık mevcuttu ( $p<0.0001$ ). Dördüncü haftada ölçülen ortalama GİB değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla  $18.07 \pm 2.75$  mmHg ve  $22.15 \pm 3.77$  mmHg,  $p<0.0001$ ). MKK değerleri ve tedavi ile elde edilen GİB düşüş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu ( $r=-0.667$ ,  $p<0.0001$ ).

**Sonuç:** Latanoprostun GİB düşürücü etkisi MKK'dan etkilenmektedir. Bu yüzden latanoprostun klinik etkinliğinin yorumlanmasında MKK ölçümleri faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Biometri, glokom, kornea, latanoprost, tedavi sonucu.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the effect of central corneal thickness (CCT) on the efficacy of topical latanoprost therapy in cases with primary open angle glaucoma (POAG).

**Materials and Methods:** In this prospective study, clinical findings of 54 eyes of 33 POAG patients were investigated. In all eyes, CCT was measured by ultrasonic pachymetry and intraocular pressure (IOP) by noncontact-tonometry and then the eyes were divided into thin ( $\leq 540$  micron) and thick ( $> 540$  micron) cornea groups. All eyes were treated with latanoprost 0.005% and the final IOP levels were measured at fourth week. CCT and IOP measurements in two groups were compared statistically and correlations between CCT and IOP decrease obtained with treatment were investigated.

**Results:** In thin cornea group ( $n=28$ ), mean CCTs were  $525.07 \pm 18.06$  micron and baseline IOP levels were  $25.25 \pm 2.19$  mmHg. These levels were  $569.62 \pm 22.14$  micron and  $26.31 \pm 2.74$  mmHg respectively in thick cornea group ( $n=26$ ). The two groups did not differ in terms of baseline IOPs ( $p=0.122$ ) but in CCTs ( $p<0.0001$ ). In terms of mean IOP measurements at fourth week, the two groups were statistically different from each other ( $18.07 \pm 2.75$  mmHg, and  $22.15 \pm 3.77$  mmHg respectively,  $p<0.0001$ ). There was a significant correlation between CCT measurements and levels of IOP decrease obtained with treatment ( $r=-0.667$ ,  $p<0.0001$ ).

**Conclusion:** IOP lowering effect of latanoprost is affected by CCT. Therefore, CCT measurements may be useful in interpreting clinical efficacy of latanoprost.

**Key Words:** Biometry, cornea, glaucoma, latanoprost, treatment outcome.

Glo-Kat 2011;6:32-35

Geliş Tarihi : 06/01/2011

Kabul Tarihi : 19/01/2011

Received : January 06, 2011

Accepted : January 19, 2011

1- Rize Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Rize, Yrd. Doç. Dr.  
2- KTÜ, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Trabzon, Yrd. Doç. Dr.

1- M.D. Asistant Profesoor, Rize University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Rize/TURKEY

TÜRKYILMAZ K., drkemalturkyilmaz@gmail.com

KURT A., rize@rize.edu.tr

2- M.D. Assistant Professor, Karadeniz Technical University School of Medicine, Department of Ophthalmology Trabzon / TURKEY

TÜRK A., doktorademturk@yahoo.com

**Correspondence:** M.D. Assistant Professor Adem TÜRK

M.D. Associate Professor, Karadeniz Technical University School of Medicine,

Department of Ophthalmology Trabzon / TURKEY

## GİRİŞ

Bir tür optik nöropati olan glokom, dünya çapında önde gelen bir görme kaybı nedenidir. Hastalığın en başta gelen önlenabilir risk faktörünü yükselmiş göz içi basıncı (GİB) oluşturmaktadır.<sup>1,2</sup> Yapılan birçok rando-mize klinik çalışmada glokoma bağlı görme kaybı riski-nin GİB azalması ile düştüğü gösterilmiştir.<sup>3</sup> Bu yüzden hastalığın tedavisindeki başlıca amaç uygun bir tedavi ile GİB'nin düşürülmesidir.<sup>1,4</sup> Bu amaçla başlangıç tedavisi olarak genellikle ilaç tedavisi verilmekte, ilaç tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda cerrahi tedavi yaklaşımları-na başvurulmaktadır.<sup>4</sup> Ancak son yıllarda yeni geliştirilen ilaçların klinik kullanıma kazandırılması ile glokom cer-rahisine duyulan gereksinimler de azalmıştır.<sup>5</sup>

Günümüzde glokom tedavisinde sıklıkla tercih edi-len ilaçlar beta-blokör ya da prostaglandin analogu ajanlardır.<sup>6,7</sup> Latanoprost selektif bir prostaglandin re-septör agonistidir. Başlıca etkisini hümeör aközün uve-oskleral dışı akımını arttırma yoluyla göstermektedir.<sup>8,9</sup> Yapılan birçok klinik çalışmada latanoprostun çoğu ol-gudaki hedef GİB'ni elde etmede ve bu düzeyleri idame etmede başarılı olduğu bulunmuştur.<sup>10-14</sup> Ancak latanop-rost tedavisiyle elde edilen klinik yanıt her olguda aynı düzeyde olmamaktadır.<sup>15</sup> İlacın etkisinin ırksal farklılıklar sergilediği bilinmektedir.<sup>4,16</sup> Yine yapılan çalışmalarda tedavi öncesi başlangıç GİB değerinin yüksekliği ile ila-cın etki düzeyi arasında korelasyon da bulunmuştur.<sup>8,16</sup> Ayrıca glokomlu olguların oküler hipertansif olgulara göre latanoprost tedavisine daha iyi cevap verdiği de bi-linmektedir.<sup>4,16</sup> Ancak latanoprost tedavisiyle elde edilen başarı düzeyine etki eden daha başka faktörlerin de bu-lunduğu açıktır.

Literatürdeki GİB'ni konu alan çeşitli çalışmalar in-celendiğinde merkezi kornea kalınlığı (MKK) ölçümünün daha çok glokom tanısı ve GİB'nin gerçek değerinin he-saplanmasında kullanıldığı anlaşılmaktadır.<sup>17-19</sup> Tedavi ile ilgili çoğu çalışmada gözden kaçan husus antigloko-matöz ilaçların biyoyararlanımı üzerine etki eden MKK değerlerinin göz ardı edilmesidir.

Literatürde prostaglandin analoglarının MKK üzeri-ne etkisi incelenmiştir.<sup>20,21</sup> Ancak MKK'nın prostaglandin analoglarının GİB düşürücülüğü üzerine olan etkisiyle il-gili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu yüzden bu çalışma topikal latanoprost tedavisinin etkinliği ile MKK arasın-daki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

İleriye dönük bir biçimde gerçekleştirilen bu çalışma Haziran 2010-Ocak 2011 tarihleri arasında gerçekleşt-irildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan çalışma planı hakkında bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya dahil edilen olguların görme keskinlik-leri Snellen eşeli ile ölçüldü. Biomikroskopik ön segment muayenesi ve sonrasında +90 D Volk merceği ile fundus muayenesi yapıldı. Nonkontakt tonometre (Nidek NT-

2000, Nidek Co., Ltd., Aichi, Japan) ile GİB'ları ölçül-dü. Gonyoskopik muayeneleri yapılan ve MKK değerle-ri ultrasonik pakimetre (Pocket II Precision Pachymeter, Quentel Medical Clermont-Fernand, Fransa) yardımıyla ölçülen olguların görme alanı incelemeleri (Octopus 900 perimetry, Haag-Streit AG, İsviçre) yapıldı.

Tüm bu incelemelerin sonucunda primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı konulan 18 yaşından büyük has-talar çalışma kapsamına alındı. Yüksek myopi, tek gözlü olma durumu, pigmenter glokom, psödoeksfoliatif glo-kom, üveit, saydam ortam kesafeti, daha önce aynı göz-den ameliyat geçirme öyküsü bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik tanılarının konulmasında aşağıdaki kriterler göz önüne alındı;

- Gonyoskopide açının açık olması,
- En az üç kez ölçülen GİB ölçümlerinin her birinin 22 mmHg'nin üstünde olması,
- Fundus muayenesinde belirlenen c/d oranının 0.3'ün üstünde ya da her iki göz arasında 0.2'den fazla asi metri bulunması, optik diskte glokomatöz optik nö ropatiye ait bulguların olması (lokal ya da yaygın nö roretinal rim incilmesi, disk kanaması, kırmızıdan yoksun incelemede retina sinir lifi tabakası defekti),
- Görme alanı incelemesinde glokom lehine görme alanı defektinin bulunması.

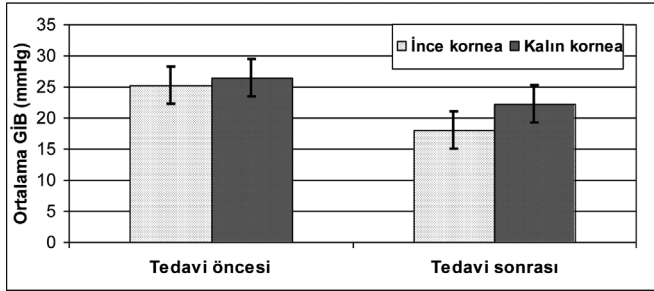
Çalışmaya 17'si kadın toplam 33 hastaya ait 54 göz dahil edildi. Bazal GİB değerleri ve klinik bulguları kay-dedilen olguların PAAG tanısı konulan gözlerine günde bir kez olmak üzere %0.005 latanoprost tedavisi başla-nıldı. Olgular tedaviden bir ay sonra yeniden gözden ge-çirilerek GİB değerleri kaydedildi.

Tüm hastalar MKK değerlerine göre ince (MKK≤540 mikron) ve kalın (MKK>540 mikron) kornealı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışma grubundan elde edilen veriler ortalama ± standart deviasyon olarak sunuldu. Grupların normal dağılıma uygunluğu tek örnekl Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi.

İki grup arasında MKK, tedavi öncesi ve tedavi son-rası elde edilen GİB değerlerini istatistiksel olarak kar-şılaştırmak için student t testi kullanıldı. Ayrıca MKK ile tedavi öncesi ve sonrası elde edilen GİB değerleri arasın-daki ilişki Pearson korelasyon testi ile incelendi. İstatis-tiksel olarak p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş ortalamala-rı 66.55±10.91 (43-83) idi. İnce korneaya sahip toplam 28 gözün ortalama MKK değerleri 525.07±18.06 (479-540) mikron, başlangıç GİB ortalamaları 25.25±2.19 (23-32) mmHg idi. Kalın korneaya sahip toplam 26 gö-zün ortalama MKK değerleri ise 569.62±22.14 (541-607) mikron, başlangıç GİB ortalamaları 26.31±2.74 (23-34) mmHg idi.



**Grafik:** Çalışmada yer alan her iki gruba ait gözlerin tedavi öncesi ve sonrası ortalama GİB değerleri (ortalama±SD)

İki grup arasında başlangıç GİB değerleri açısından anlamlı bir farklılık yokken ( $p=0.122$ ), MKK değerleri açısından anlamlı bir farklılık mevcuttu ( $p<0.0001$ ). Tedaviden bir ay sonra elde edilen ortalama GİB değerleri ince kornea grubunda  $18.07\pm 2.75$  (12-23) mmHg, kalın kornea grubunda  $22.15\pm 3.77$  (14-30) mmHg idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ( $p<0.0001$ ), (Grafik).

Çalışmaya dahil edilen tüm gözler dikkate alındığında MKK değerleri ile başlangıç GİB değerleri ( $r=0.468$ ,  $p<0.0001$ ), sonuç GİB değerleri ( $r=0.801$ ,  $p<0.0001$ ) ve tedavi ile elde edilen GİB düşüş miktarları ( $r=-0.667$ ,  $p<0.0001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu.

## TARTIŞMA

Normal popülasyonda MKK değerleri farklılık sergilemektedir ve GİB ölçümü için kullanılan tekniğin başarısı da MKK değerleri ile yakından ilişkilidir.<sup>22,23</sup> Nitekim ince MKK değerine sahip olan olgularda GİB normale göre yanlılıkla düşük ölçülürken, kalın olgularda ise yüksek ölçülmektedir. Bu durum artmış kornea kalınlığının beraberinde getirdiği yüksek korneal rijidite ile ilişkilidir.<sup>18,24,25</sup> Dolayısıyla her bireye ait GİB değerinin yorumlanmasında MKK ölçümü önemli bir parametredir.

Glokom gelişme riskinin belirlenmesinde de MKK ölçümünün önemli bir yeri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda ince MKK değerine sahip olan olgulardaki glokom gelişme riskinin kalın olanlara nazaran daha yüksek olduğu bulunmuştur.<sup>22,26</sup>

Yukarıda bahsedilen hususlara ek olarak MKK değerleri antiglokomatöz tedaviye alınan yanıtı da etkilemektedir.<sup>22,27</sup> Brandt ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada OHT hastalarına beta-blokör ve latanoprost tedavilerinden biri başlanılarak 4-6 hafta sonraki elde edilen GİB değerleri ile MKK değerleri arasındaki ilişki irdelenmiştir.<sup>28</sup> Bu çalışmanın sonucunda kalın korneaya sahip olgulardaki antiglokomatöz tedavi ile alınan yanıtın normal ya da ince kornealı olgulara göre daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>28</sup>

Johnson ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada ise OHT ve sağlıklı kontrol grubu kalın ve ince kornea kalınlığına göre ayrılarak incelenmiştir.<sup>29</sup> OHT grubuna içinde latanoprost ve brimonidine gibi çeşitli antiglokomatöz ajanları barındıran altı farklı tedavi seçeneği uygulanmıştır.

Birinci haftanın sonunda ince kornea kalınlığına sahip OHT'li olgularda daha fazla GİB düşüşü elde edilmiştir. Yine aynı çalışmada tedavinin birinci haftasında elde edilen GİB değerleri ile MKK arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada latanoprost tedavisi gören gözlerde birinci haftada ince ve kalın kornealar arasında anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlenmiştir.<sup>29</sup> Bu durum Johnson ve ark. tarafından yapılan çalışmadaki takip süresinin kısa olmasından kaynaklanmış olabilir.<sup>29</sup> Çünkü latanoprost tedavisinin klinik etkinliğinin oluşması için bazen iki hafta gerekebilmektedir.<sup>2</sup>

Bu çalışmada günde bir kez uygulanan %0.005 latanoprost tedavisinin her gözde benzer etkinliğe sahip olmadığı görülmüştür. Başlangıç ve %0.005 latanoprost tedavisi ile elde edilen GİB düşüş değerlerinin MKK ile anlamlı bir ilişki sergilemiş olması MKK'nın latanoprost tedavisinin sonuçlarını etkilediğini ortaya koymuştur. Bu durum kornea bariyerinin kalınlığının artmasıyla latanoprost biyoyararlanımının azalmasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak MKK'nın ölçülmesi glokom tanısının doğru konulmasının yanı sıra tedavide kullanılan ilacın etkinliğini tahmin etmede de yol gösterici olmaktadır. İlaç değişikliğini yapmadan önce, ilaç etkisinin MKK'dan da etkilenebileceğini düşünmek ilaç seçimindeki zaman ve maliyet kaybını engelleyebilir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Akyol N, Türk A, Çabuk Y, ve ark.: Glokomda %0.005 latanoprost ve %2 carteolol tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Glo-Kat.* 2006;1:119-122.
2. Thomas R, Parikh R, Muliyl J, et al.: Comparison between latanoprost and brimonidine efficacy and safety in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2003;51:123-128.
3. Çolak N, Horozoglu F.: Primer açık açılı glokomlu ve oküler hipertansiyonlu hastalarda latanoprost, bimatoprost ve travoprost'un etkilerinin karşılaştırılması. *T. Oft. Gaz.* 2008;38:473-480.
4. Thomas R, Parikh R, Sood D, et al.: Efficacy and safety of latanoprost for glaucoma treatment: a three-month multicentric study in India. *Indian J Ophthalmol.* 2005;53:23-30.
5. Strutton DR, Walt JG.: Trends in glaucoma surgery before and after the introduction of new topical glaucoma pharmacotherapies. *J Glaucoma.* 2004;13:221-226.
6. Lee DA, Higginbotham EJ.: Glaucoma and its treatment: a review. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62:691-699.
7. Watson PG.: Latanoprost. Two years' experience of its use in the United Kingdom. Latanoprost Study Group. *Ophthalmology.* 1998;105:82-87.
8. Oh JY, Park KH.: The effect of latanoprost on intraocular pressure during 12 months of treatment for normal-tension glaucoma. *Korean J Ophthalmol.* 2005;19:297-301.
9. Ravinet E, Mermoud A, Brignoli R.: Four years later: a clinical update on latanoprost. *Eur J Ophthalmol.* 2003;13:162-175.
10. Ozdemir M, Ozdemir G.: Comparison of the intraocular pressure lowering effect of latanoprost and carteolol-pilocarpine combination in newly diagnosed glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47:72-76.
11. Reardon G, Schwartz GF, Mozaffari E.: Patient persistency with pharmacotherapy in the management of glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2003;13:44-52.
12. Kjellgren D, Douglas G, Mikelberg FS, et al.: The short-time effect of latanoprost on the intraocular pressure in normal pressure glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1995;73:233-236.
13. Camras CB, Schumer RA, Marsk A, et al.: Intraocular pressure reduction with PhXA34, a new prostaglandin analogue, in patients with ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1733-1738.

14. Yaşar T, Kurt A, Karadağ F, ve ark.: Latanoprost monoterapisinin uzun dönem sonuçları. *Glo-Kat*. 2007;2:271-273.
15. Rossetti L, Gandolfi S, Traverso C, et al.: An evaluation of the rate of nonresponders to latanoprost therapy. *J Glaucoma*. 2006;15:238-243.
16. Hedman K, Larsson LI.: The effect of latanoprost compared with timolol in African-American, Asian, Caucasian, and Mexican open-angle glaucoma or ocular hypertensive patients. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:77-89.
17. Brusini P, Miani F, Tosoni C.: Corneal thickness in glaucoma: an important parameter? *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2000;232:41-42.
18. Copt RP, Thomas R, Mermoud A.: Corneal thickness in ocular hypertension, primary open-angle glaucoma, and normal tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:14-16.
19. Herndon LW, Choudhri SA, Cox T, et al.: Central corneal thickness in normal, glaucomatous, and ocular hypertensive eyes. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:1137-1141.
20. Yüksekaya P, Şen E, Aksakal FN, ve ark.: Glaukom tedavisinde prostaglandin analoglarının merkezi kornea kalınlığına etkileri. *Glo-Kat*. 2009;4:162-167.
21. Schlote T, Tzamalís A, Kynigopoulos M.: Central corneal thickness during treatment with travoprost 0.004% in glaucoma patients. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009;25:459-462.
22. Arıtürk N.: Glaukoma santral korneal kalınlık ölçümü ve önemi. *Glo-Kat*. 2006;1:1-6.
23. La Rosa FA, Gross RL, Orengo-Nania S.: Central corneal thickness of Caucasians and African Americans in glaucomatous and nonglaucomatous populations. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:23-27.
24. 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; 23:767-72.
25. Doughty MJ, Zaman ML.: Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:367-408.
26. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al.: The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:714-720.
27. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, et al.: Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:805-813.
28. Brandt JD, Beiser JA, Gordon MO, et al.: Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:717-722.
29. Johnson TV, Toris CB, Fan S, et al.: Effects of central corneal thickness on the efficacy of topical ocular hypotensive medications. *J Glaucoma*. 2008;17:89-99.