

# Diabetik Primer Açık Açılı Glokomlu Hastada Medikal Tedavi

*Medical Therapy in Diabetic Patients with Open Angle Glaucoma*



## **DR. ÜMİT EKŞİOĞLU**

*Dr. Ekşioğlu, 1966 Ankara'da dünyaya geldi. İlk, orta ve Lise öğretimini TED Ankara Kolejinde tamamladı. 1990 Yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 16 nolu Ana Çocuk Sağlığı merkezinde pratisyen hekim olarak mecburi hizmetini yaptı. 1997 Yılında S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Göz hastalıkları uzmanlığı eğitimini tamamladı. 1998 yılında Çorlu 600 Yataklı Askeri Hastanesinde askerlik görevini yedek subay olarak yerine getirdi. 2001 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında Doktora eğitimini tamamladı. 2003-2004 yılları arasında Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Glokom Birimi'nde Konuk Bilim Adamı olarak çalıştı. Halen S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği Glokom birimi sorumlusu olarak görev yapmaktadır. TOD Glokom birimi ile Oküler Travmatoloji ve Medikolegal Oftalmoloji birimleri aktif üyesidir. 2011 yılından beri TOD Ankara Şubesi Genel Sekreterliği görevini sürdürmektedir. Dr. Ekşioğlu, Evli ve iki erkek çocuk babasıdır.*

**Correspondence:** M.D., PhD. Umit EKŞIOĞLU  
Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara / TURKEY  
**Phone:** +90 532 246 20 00  
**E-mail:** ekşioğlu@gmail.com

## **ÖZ**

Glokom dünyada geridöndürülemez körlüğün en yaygın sebebidir. Glokomda izlenen retina sinir lifi ölümüne bağlı görme alanı kaybı diabetik hastalarda izlenen sinir hücresi apoptozisinin ilave etkisiyle daha da ağırlaşır. Glokomu olan diabetik hastalarda glokomun tıbbi tedavisinde birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Beta blokörler glukoz salınımını değiştirip yavaşlatabilirler ve hipoglisemiye karşı gelişmiş sempatik cevabı maskeleyebilirler. Adrenerjik agonistler insülin etkisini azaltarak diabetiklerde hiperglisemiye uyaraabilirler. Sistemik karbonik anhidaz inhibitörleri böbreklerden bikarbonat iyonunun aşırı atılımına neden olarak sodyum ve potasyum kaybına neden olabilirler. Ortaya çıkan hipokalemi de diabetik hastalarda kan şekeri seviyesinde artışa neden olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Primer açık açılı glokom, medikal tedavi, diabetes mellitus.

## **ABSTRACT**

Glaucoma is the most common cause of irreversible blindness worldwide. The visual field loss in glaucoma caused by loss of retinal nerve cells can be worsened by nerve cell apoptosis, which is increased in diabetic patients. In the medical management of glaucoma in patients with diabetes, several factors must be considered. Beta blockers can alter and slow the subsequent glucose release, and mask the sympathetic response to hypoglycemia. Adrenergic agonists can decrease the effect of insulin in diabetics and may stimulate hyperglycemia. Treatment with systemic carbonic anhydrase inhibitors can result in excessive excretion of bicarbonate ion in the kidneys, accompanied by loss of sodium and potassium. The resultant hypokalemia may increase blood sugar in diabetic patients.

**Key Words:** Open angle glaucoma. medical therapy, diabetes mellitus.

## GİRİŞ

Glokom tedavisi özellikle yaşlı ve sistemik hastalığı olan ve bu hastalıkları için çeşitli ilaçlar kullanan kişilerde genellikle çok karmaşıktır. Diabetes mellitus ile glokom arasındaki bağlantı birçok çalışmada birbiriyle çelişen sonuçlarla bildirilmiştir. The Beaver Dam, Rotterdam, and Blue Mountain<sup>1-3</sup> çalışmalarında glokom ile diabet arasında pozitif ilişki bildirildiği halde, "Baltimore Eye Survey"<sup>4</sup>de herhangi bir bağlantı olmadığı bildirilmiştir. "Ocular Hypertension Treatment Study"<sup>5</sup> çalışmasında ise diabetin glokom açısından koruyucu olduğu ileri sürülmüştür.

Diabet yaygın vasküler, otonomik ve endotelial fonksiyon bozukluğuna neden olan bir hastalıktır. Optik sinir besleyen küçük kan damarlarının vasküler fonksiyon bozukluğu ve diabetin neden olduğu oksidatif zedelenme, optik sinir ve retina sinir lifi tabakasında glokomatöz hasara neden olabilir. Bunun yanında diabet için kullanılan sistemik ilaçların glokom üzerine etkisi bilinmemektedir.<sup>6,7</sup>

Glokomu olan diabetik hastalarda glokom tedavisinde birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Sistemik hastalığı bulunmayan açık açılı glokomu olan hastalarda kullanılan ilaçlarda bir farklılık olmamakla beraber kullanılan ilaçların etkileri konusunda bazı önemli noktaları göz önünde bulundurmak gereklidir.<sup>8</sup>

Hipoglisemiye cevap olarak oluşan iki fizyolojik işlem, glikogenoliz ve glikoneogenezis, karaciğerde beta 2 reseptörler aracılığıyla aktive olmaktadır.<sup>9</sup> Beta blokörler glukoz salınımını değiştirip yavaşlatabilirler ve hipoglisemiye karşı gelişen diyaferez ve taşikardi gibi sempatik cevapları maskeleyebilirler. Timolol diabetik hastalarda hipoglisemik cevabı değiştirirse de glokom tedavisinde kullanımında herhangi kesin bir kontrendikasyon yoktur. Beta 1 selektif antagonistler kan glukoz seviyeleri üzerine etkiyi minimize etmek için tercih edilebilir.<sup>10</sup> Mümkünse  $\beta$  blokerlerin daha öncesinde sık hipoglisemi epizodları olan hastalarda kullanımından sakınılmalıdır. Adrenerjik antagonistler insülini etkisini azaltarak diabetiklerde hiperglisemiye neden olabilirler.<sup>11,12</sup> Sistemik karbonikhidaz inhibitörleri böbreklerden bikarbonat iyonunun aşırı atılımına neden olarak sodyum ve potasyum kaybına neden olabilirler. Meydana gelen hipokalemi de diabetik hastalarda kan şekere düzeyini arttırabilir.

Bu elektrolit dengesizlikleri, sistemik ilaçlar yerine topikal ilaçların kullanımı ile azaltılabilir.<sup>13</sup> Hiperozmotik ajanlar klorik içerikleri ve ozmotik diürezis nedeniyle ciddi dehidratasyona neden olabilirler. Hiperozmotik ajanlar içerisinde gliserol en çok hiperglisemi yapan ajandır.<sup>14</sup> Sistemik hastalıklar ve bunlar için kullanılan ilaçlarla birlikte glokom tedavisi oldukça zordur. Ancak nazolakrimal kanalı birkaç dakika parmakla bastırarak tıkmak veya göz kapaklarını kapamak topikal ilaçların sistemik emilimini minimize ederek hastaları zararlı etkileşimlerden koruyabilir.

## Glokomun Medikal Tedavi Prensipleri

Glokom tedavisinin amacı hastanın görme fonksiyonunu ve yaşam kalitesini korumaktır. Uygulanan tedavilerin güçlüğü, yan etkileri ve bunların yanı sıra birey ve toplum açısından finans edilebilir olması önemlidir. Yaşam kalitesi görme fonksiyonuyla yakından ilgilidir. Genel olarak hafif-orta şiddette glokom hasarı olan hastaların görme fonksiyonları iyidir ve yaşam kalitelerinde kabul edilebilir bir azalma görülür; ancak daha ileri düzeydeki hastalık yaşam kalitesinde önemli bir azalmaya yol açar. Gangliyon hücre kaybı ve bunu izleyen fonksiyon bozukluğu hızı, her birey için farklıdır ve zamana bağlı olarak risk faktörlerindeki değişim nedeniyle aynı göz içinde farklılık gösterebilir. Yaşam kalitesini koruyabilmek için, hastalar anlamlı fonksiyonel bozulma eşliğinin üzerinde kalmalıdır. Glokomun muhtemel ilerleme hızını ölçebilmek, hasta tedavisinin önemli bir parçasıdır.<sup>15</sup>

İleri glokom hasarı bulunan ve makul bir yaşam beklentisi olan hastalarda daha agresif bir tedavi yaklaşımı seçilebilir.<sup>15,16</sup> Hafif glokomatöz hasarlı ve göreceli düşük göz içi basıncı olan hastalar progresyon yönünden tedavi başlanmadan izlenebilir. Hastaların tedaviye uyum sağlayabilmelerini ve devam edebilmelerini sağlamak da önemlidir.<sup>(17)</sup> Bireyselleştirilmiş glokom tedavisi hastalara çeşitli avantajlar sunar aynı zamanda kaynakların optimum kullanımına olanak sağlar. Yüksek risk taşıyan grupların taranması, hastanın hâlâ asemptomatik olduğu evrelerde erken tanı konabilmesi için gereklidir. Yüksek risk taşıyan hastalar için tarama seçenekleri değerlendirilmelidir. GİB çok yüksek değilse ve ağır hasar yoksa başlangıçtaki tanısal verileri toplayıncaya kadar tedavinin başlatılması gerekmez.

### Hedef Göz İçi Basıncı

Bu kavram, oluşacak glokomatöz hasarı engellemesi beklenen ya da hastalığın ilerleme hızını en aza indirebilecek en yüksek GİB düzeyi olarak tanımlanabilir. Bu bireysel GİB değeri her hastaya göre değişir ve belirlenmiş tek bir GİB düzeyi yoktur. Hedef GİB tedavi öncesi GİB düzeyi ne kadar düşükse, hedef GİB o kadar düşük olmalıdır. Glokom evresi var olan glokom hasarı ne kadar fazlaysa hedef GİB yine o kadar düşük olmalıdır.

Takip sırasında ilerleme hızı ve yaşam beklentisi genç hastalar için daha düşük GİB hedeflerini gerektirir. En az miktarda ilaç ve böylece en az yan etki ile istenen tedavi edici yanıtı alabilmek, değişmez hedef olmalıdır. İzlem sırasında hedef GİB tekrar değerlendirilmeli ve gerekiyorsa, örneğin görme alanında, hastanın yaşamı boyunca yaşam kalitesini tehdit edebilecek bir hızda kötüleşme devam ediyorsa, düzeltilmelidir.

### İlaç Seçimi

Kural olarak, medikal tedavi tek ilaçla başlatılmalıdır. Antiglomatöz ilaç seçilirken etkinlik, güvenilirlik, tolere edilebilirlik, yaşam kalitesi, uyum ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır. Glokom için gerekli medikal tedavi seçilirken yalnızca tedavi hedeflerini değil, her ilacın etki mekanizmasını, yan etkilerini ve kontrendikasyonlarını bilmek önemlidir.

Eğer ilk seçilen monoterapi tek başına GİB’de etkili olmazsa ya da tolere edilemezse, monoterapi olarak kullanılabilir diğer topikal ilaçlara geçiş yapmak tercih edilebilir. Monoterapi hedef GİB düzeyine ulaşmak için yeterli değilse ya da ilerleme bulguları varsa ve hedef GİB düzeyinin tekrar düzenlenmesi gerekiyorsa, o zaman herhangi bir topikal ilaçla ek tedavi başlatılabilir. Çoklu tedavide aynı farmakolojik gruba ait olan ajanların birlikte kullanılmaması gerekir. Çoklu tedavi etkili olmadığı takdirde ilaçların dozunu artırmak yerine, farklı ajanlarla çoğul tedavinin devam ettirilmesi uygun olur.

### Hasta Uyumu

Sabit kombinasyonların kullanımı hasta uyumu açısından iyi bir seçenek olabilir. Adherans, hastanın belirli bir süre içerisinde alması gereken ilaçların ne kadarını aldığını ifade eder. Yüzde olarak ifade edilir.

Persistans ise, hastanın ilacı başladıktan sonra bırakıncaya kadar geçen süre olarak tanımlanır. Glokom hastaları için ilk yıl persistans ve adherans oranlarının sırasıyla %33-39 ve %70’dir.<sup>18</sup> Hastanın glokom tedavisi için kullandığı ilaç ve dozaj sayısı mümkün olduğunca aza indirilmelidir. Bunu sağlamanın en kolay yolu sabit ilaç kombinasyonlarının uygulanmasıdır. İki ilacı tek şişede birleştiren sabit kombinasyonların kullanımı daha konforlu olmakta, hasta uyumu ve çoklu tedavi etkinliği artmakta, koruyucu maddelere bağlı yan etkiler azalmakta hasta psikolojisi olumlu yönde etkilenmekte ve ilaçların karıştırılması problemi ortadan kalkmaktadır. Kombine tedavide, hasta uyumu açısından en fazla 3 ilaç içermeli ve varsa fiks kombine preparatlar tercih edilmelidir. İdeal bir ilaç kombinasyonunda, yeni ilaç eklendiği zaman en az %15’lik ilave bir düşüş hedeflenmelidir.

### İLAÇLAR

#### Beta Blokerler

Beta blokerler korpus siliyarede hüner aköz yapımını azaltarak GİB’i düşürürler.<sup>19,20</sup> GİB’i ortalama %20 kadar azaltmaktadır.<sup>21</sup> Beta reseptörlerde katekolaminle yarışmak suretiyle Beta agonistlerin etkisini antagonize ederler. Nonselektif veya kardiyoselektif olabilirler.<sup>22,23</sup> Nonselektif blokerler  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  reseptörler üzerinde eşit etkilidirler.

#### 1-) Nonselektif Ajanlar:

Beta 1 ve 2 reseptörlerini bloke ederler. Timolol, metipronolol, karteolol, propranolol, levabutanol ve nadolol bu grupta yer alırlar.

**Timolol:** Timolol glokom tedavisinde kullanıma giren ilk beta blokerdir. Nonselektif beta-1 ve 2 antagonistidir. Hüner aköz yapımını azaltarak etki gösterir. Beta blokerler içerisinde GİB’i düşürücü etkisi en yüksek olan ajandır. Günde iki kez kullanılır. %0.25 ve %0.5’lik konsantrasyonları mevcuttur. %0.1’lik jel formu günde bir kez kullanılır. Timololün etkisi 30 dakika içerisinde başlar ve yaklaşık 2 saat sonunda pik yapar. Etkisi toplam 24 saat kadar sürer. Timolol tedavi başlangıcında hüner aköz yapımını %40 kadar azaltır. Bu etki zamanla azalır.

**Levobunolol:** Nonselektif beta blokerdir. Uzun etkilidir ve kuru gözü olan hastalarda tercih edilebilir. %0.5 konsantrasyonda bulunur.

Etkisi 1 saat içinde başlar, 2-6 saatte pik yapar ve 24 saatte son bulur. Günde bir kez kullanım çoğu hastada yeterlidir.

**Karteolol:** İntrinsik sempatomimetik aktiviteye sahip bir beta bloker olduğu için sempatik sinir sistemini bloke etmez, hatta bir miktar aktive eder. Bu etki sayesinde daha az kardiovasküler yan etki oluşturur. Kan-lipid seviyesi üzerine olumlu etkisi bulunduğu için hiperlipidemik hastalarda tercih edilebilir. Günde bir veya iki kez kullanılır.%1 ve %2'lik konsantrasyonları mevcuttur.

## 2-) Selektif Ajanlar:

Sadece beta-1 reseptörlerini bloke ederler. Betaksolol, atenolol, proktolol bu grupta yer alır.

**Betaksolol:** Hümör aköz yapımını azaltarak etkili olan selektif beta-1 reseptör blokeridir. GİB'i düşürücü etkisi timololden biraz daha azdır. Dışa akım direncini etkilemez. Bir miktar nöroprotektif etkisi vardır. Bu etkisi nedeni ile normal tansiyonlu glokom ve hafif artmış GİB'i olan hastalarda tercih edilir. Selektif beta-1 reseptör blokeri olduğu için astım hastalarında tercih edilebilir. Nöroprotektif etkisi nedeni ile görme alanını timololden daha iyi korur. % 0.25 ile % 0.5 konsantrasyonlarda bulunur. Etkisi 30 dakika içinde başlar, 2. saatte pik yapar ve toplam 12 saat devam eder. Kullanım günde iki defadır. IOP'u düşürmede timololden biraz daha az efektifir.

## Oküler Yan Etkiler

Nadiren oküler yanma ve hiperemi gibi oküler yan etkileri vardır. Asıl yan etkileri sistemiktir.

## Sistemik Yan Etkiler

Beta blokerlerin topikal kullanımıyla beraber ilacın nasal mukozdan absorpsiyonu ile oluşan sinir iletiminin kesilmesidir. Topikal beta blokerlerin yan etkileri oral terapi alanlarla aynıdır ve kullanımın ilk bir haftası içinde olmaya meyillidir.

**a- Kardiyovasküler:** Bradikardi ve hipotansiyon gibi yan etkiler  $\beta$ 1 adrenerjik blok etkisiyle oluşabilir. Bununla beraber çoğu hastalarda dinlenme halindeki kalpte sadece küçük bir azalma ve kan basıncında önemsiz bir düşme gözlenmiştir. Bu yan etkiler muhtemelen sadece yaşlı hastalar ve kardiyak outputu sempatik duruma bağlı olanlar için bir risktir. Bunun yanında bir  $\beta$  bloker ilaç vermeden önce hastanın nabzını ölçmek her zaman için önemlidir.

**b- Pulmoner:** Bronkospazm şeklindeki pulmoner yan etkiler beta 2 adrenerjik blok yoluyla azaltılabilir. Geçmişte astımı veya şiddetli kronik pulmoner tıkanıklığı olanlarda fetal risk artmıştır. Pulmoner yan etkiler tüm beta blokerler tarafından oluşturulabilir. Kardiyoselektif betaxolol tercih edilebilir

**c- Taşikardinin Maskeleyiği Hipoglisemi:** Geciken iyileşme, insüline bağımlı diabetiklerde bir uyarı niteliğinde görülebilir. Bununla beraber genelde diabetik hastalarda  $\beta$  blokerlerin kullanımı kontraendike değildir. Betaxolol glikojenolizisi bozmadığı için tercih edilebilir. Mümkünse  $\beta$  blokerlerin daha öncesinde sık hipoglisemi epizodları olan hastalarda kullanımından sakınılmalıdır.

**d- Diğer Sistemik Yan Etkiler:** Yorgunluk, depresyon, konfüzyon, halüsinasyonlar, baş ağrısı, mide bulantısı, baş dönmesi, libido kaybı, impotans, cilt kızarıklıkları, Myastenia Gravis agrevasyonu görülebilir.

## Parasempatometik İlaçlar (Kolinergikler)

Glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Nöromüs-küler sinir uçlarından asetilkolin salarlar. Asetilkolin kolinesteraz enzimi tarafından yok edilinceye kadar işlevlerini sürdürürler. İki tipi vardır:

**Nikotinik Reseptörler:** Levator adalesi, orbikularis ve ekstraoküler adale gibi çizgili adalelerde yerleşmiştir.

**Muskarinik Reseptörler:** İris ve silier cisim gibi parasempatik olarak uyarılan yapılarda yerleşmişlerdir. Parasempatikomimetik ilaçlar asetilkolin etkisini çoğaltırlar. Agonistleri ve kolinesteraz inhibitörleri olmak üzere iki tipi vardır. Agonist olanlar direkt olarak reseptörleri uyarır. Kolinesteraz inhibitörleri ise indirekt yolla kolinesterazı harap ederek ,doğal olarak salınan asetilkolinin birikmesine neden olurlar. Siliyer kastaki muskarinik reseptörleri uyarak miyozis yaparlar. Böylece iris gerilir ve iris dokusunun hacmi azalır. Bu da trabeküler ağın açılmasını sağlar. GİB'i dışa akımı arttırarak azaltırlar. Başlangıç değerine göre GİB'i %10-20 oranında düşürürler.<sup>23</sup> Parasempatometik ilaçlar direkt ve indirekt etkili olarak ikiye ayrılır.<sup>24</sup>

### 1-) Direkt Etkililer

Asetilkolin, asiklidin, pilokarpin, karbakol bu grupta yer alan ilaçlardır. Muskarinik reseptörleri direkt uyararak etki ederler.<sup>25</sup>



**Pilokarpin:** En çok kullanılan direkt etkili parasempatomi-metiktir. Aynı zamanda bir alkaloiddir. Göz damlası ve pomad formlarında %2'den %4'e kadar değişen konsantrasyonlarda bulunur. Açık açılı glokomda pilokarpin en az timolol kadar potanttır ve semptomimetiklerden daha etkilidir. %4'ün üzerindeki konsantrasyonlar bu IOP açısından tehlikeli olabilir. Pilokarpinin etkisi 20 dakika içinde başlar, 2 saatte pik yapar ve 4 saat sürer. İlaç, kısa etki süresine sahip olduğu için, tek başına kullanıldığında günde 4 kez verilmelidir. Göze geçişi oldukça hızlıdır. Aköz dışı akımını arttırarak etki eder.

**Karbakol:** Pilokarpine benzer etki gösterir ancak GİB'i düşürmede daha etkindir. %1.5 ile %3 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Yan etkileri pilokarpinden daha fazla olduğundan pek tercih edilmez.

## 2-) İndirekt Etkililer

Sinir-kas kavşağında kolinesterazı inhibe ederek asetilkolini arttırırlar. Fizostigmin, ekotiyoat, demakaryum bu grupta yer alan ilaçlardır. Etki sürelerinin uzun olması ve yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle fazla tercih edilmezler.<sup>25</sup>

## Oküler Yan Etkiler

- a- Miyozis nedeniyle; gece görmede bozukluk, görme keskinliğinde bozulma, görme alanı defektlerinde artış. Uzun süreli kullanımda kalıcı miyozis ortaya çıkabilir.
- b- Göz ve alın ağrısı, baş ağrısı, kaş ağrısı, konjonktivada vasküler konjesyon, pupiller blok, bulantı-kusma, diyare, öksürük, bronkospazm gibi yan etkileri bulunmaktadır.
- c- Akomodasyon spazmı, genç hastalarda önemli bir problem olan myopiye neden olabilir. Miyotik tedavinin başlangıcında frontal baş ağrısı sık görülen bir sorundur fakat genellikle 1-2 hafta sonra geriler.
- d- Retina dekolmanı en çok korkulan bir komplikasyondur.
- e- Punktalarda stenoz
- f- Bu ilaçlar ön segmentin akut enflamatuar hastalıklarında kullanılmamalıdır.

## Sistemik Yan Etkiler

Sistemik yan etkilerinin aksine lokal yan etkiler önemlidir.

## Sempatomi-metik İlaçlar

Sempatomi-metikler  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik agonistlerdir.

Adrenerjik agonistler olarak da isimlendirilen bu ilaçlar alfa ve beta adrenerjik reseptörleri uyararak etki ederler. Alfa-2 reseptörlerinin uyarılması hümör aköz yapımını azaltır, beta reseptörlerin uyarılması ise hem hümör aköz yapımını azaltır, hem de dışı atılımını arttırır. Bu grupta epinefrin ve dipivefrin gibi nonselektif ajanların yanında aproklonidin ve brimonidin gibi selektif alfa-2 adrenerjik agonistler yer alır.<sup>26</sup> Midriatik etkileri nedeniyle dar açılı glokomlarda kullanılmamalıdır.

**Epinefrin (Adrenalin):** Nonselektif adrenerjik ajan olan epinefrin günde iki kez kullanılır. %0.25 ile %2 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Etki süresi 12-24 saattir. Midriyazis oluşturmaktadır. Akut açı kapanma glokomu oluşturabileceğinden kullanımı açık açılı glokomlar ile sınırlıdır. Lensi olmayan hastalarda makula ödeme neden olabilir. Yanma, batma, puntal stenoz, fornikslerde adrenokrom birikimi, baş ağrısı, iridosiklit, taşikardi, hipertansiyon, ritm bozuklukları oluşturabilir.

**Dipivefrin:** Epinefrin analogudur. Epinefrinden daha az yan etkiye sahiptir. Günde iki kez %0.1 konsantrasyonda kullanılır. Dipivefrin, Epinefrinden 17 kat daha fazla kornea penetrasyonun gücüne sahiptir.

**Aproklonidin:** Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Günde iki kez %0.5 konsantrasyonda kullanılır. Ön segment lazer girişimleri, ön ve arka segment cerrahilerinden önce profilaktik olarak kullanılmaktadır. Etkisi 12 saattir. Kronik kullanımda alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

**Brimonidin:** Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Retina gangliyon hücreleri ve iç retina tabakaları üzerinde nöron koruyucu etkinliği vardır. Günde iki kez %0.2 konsantrasyonda kullanılır. Bileşiminde prezervan madde olarak kullanılan benzalkonyum klorid (BAK) konsantrasyonu %0.005'dir. Aproklonidine göre daha az oküler alerji yapar. Kan basıncında düşme, baş dönmesi ve kuru ağız gibi yan etkileri vardır.<sup>26,27</sup>

## Oküler Yan Etkiler

- a- Gözde batma sıktır ve şiddetli olabilir.
- b- Rebound konjonktival hiperemi sıktır ve genellikle uygulanmadan iki saat sonra meydana gelir.
- c- Alerjik blefaro-konjonktivit uzun kullanımda görülebilir.
- d- Nasolacrimal kanal obstrüksiyonu uzun kullanımda ortaya çıkabilir.

- e- Pigmente konjonktival adrenokrom depositleri genellikle görülür fakat zararsızdırlar.
- f- Kistoid maküler ödem, %2 lik adrenalin kullanıldığında görülebilir.
- g- Fotofobi, bulanık görme, kaşıntı
- h- Nadiren korneada lekelenme ve erozyon

### Sistemik Yan Etkiler

- a- Baş ağrısı,
- b- Ağızda kuruluk, burunda kuruluk, tad almada değişiklik
- c- Yorgunluk, sersemlik, uyuşukluk
- d- Astımlı hastalarda hipersensibilite
- e- Depresyon
- f- Aşırı duyarlılık reaksiyonları, çarpıntı
- g- Senkop, yüzde solukluk,
- h- Kan basıncında yükselme

### Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ)

Karbonik anhidraz inhibitörleri sülfonamidlerden elde edilen sistemik etkili ilaçlardır. Karbonik anhidraz, hidrojen ve bikarbonat denkleği ile su ve karbondioksit reaksiyonunu katalizleyen enzimdir. Bu enzim pigmente ve non pigmente siliyer epitel hücre membranında lokalizedir.<sup>28</sup> Aköz yapımında enzimin net etkisi, siliyer epitel membranını aktif olarak geçip arka kamarada ozmotik gradiyent oluşturan bikarbonat iyonları oluşturmaktır. Gradiyent farkından dolayı, su pasif olarak akar ve aköz yapımıyla sonuçlanır. Bu enzimin inhibisyonu ile aköz yapımı %50 kadar azalır ve dolayısıyla GİB düşer. Aköz dışı akımı ve episkleral venöz basınç üzerine etkisi yoktur.<sup>29</sup>

**Sistemik KAİ:** Asetozolamid, metazolamid ve diklorfenamid-dir.

**Topikal KAİ:** Dorzolamid ve brinzolamiddir.

**Asetozolamid:** Antihipertansif tedavide oral diüretik olarak kullanılmaya başlandıktan sonra GİB'i düşürücü etkisi anlaşılmıştır. Genellikle günde dört kez 250 mg. tablet şeklinde oral olarak kullanılır. Asetazolamid ağızdan yada intravenöz enjeksiyon ile verilir. Solüsyon pH'sının alkali olması nedeniyle intramusküler uygulanımı ağrılıdır. GİB'i düşürücü etkisi diüretik etkisiyle ilgili değildir. Hümör aköz yapımını azaltır. Metabolik asidoz yapar.

Metabolik asidoz optik sinir kan akımını arttırarak glokomlu hastalarda görme fonksiyonunu korur. Akut GİB yüksekliklerinde etkili bir ilaçtır. Baş ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma, tinnitus, işitme azalması, ağızda acı tat, depresyon, hipopotasemi, ürolithiazis, bulantı, libido kaybı, kan diskrazisi gibi yan etkileri vardır.<sup>30</sup>

**Dorzolamid:** Hümör aköz yapımını azaltarak etki eden topikal bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Korneal penetrasyonu yüksektir. %2'lik dorzolamid günde 3 kez topikal olarak kullanılır. GİB'i yaklaşık %18 azaltmaktadır.<sup>31</sup> İritasyon, yanma ve ağızda acı tat hissi gibi yan etkileri vardır. Steril müköpürülen konjonktivit yapabilir.<sup>32</sup> Tek başına veya topikal bir  $\beta$  blokerin yanında kullanılır. Karaciğer bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Ağır böbrek yetmezliği, gebelik, emzirenlerde ve hiperkloremik asidozu olanlarda kontrendikedir.

**Brinzolamid:** Potent ve seçici bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. %1'lik konsantrasyonu günde iki kez kullanılmaktadır. Ağızda acı tat ve oküler iritasyon gibi yan etkileri vardır.<sup>33</sup>

### Lokal Yan Etkiler

- a- Gözde yanma, batma, kaşıntı
- b- Ağızda acı tad
- c- Bulanık görme
- d- Gözlerde yaşarma, konjonktivit, yüzeysel punktat keratit, blefarit
- e- Anterior üveit
- f- Geçici miyopi

### Sistemik Yan Etkileri

- a- Parmaklarda, ellerde ya da ayaklarda karıncalanma genel ve zararsız bir yakınmadır. Eğer hasta bu semptomların olmadığını iddia ediyorsa, ilaca uyum mutlaka sorulmalıdır.
- b- Yorgunluk, kırıklık, depresyon, kilo kaybı ve libido azalması gibi semptomlar görülebilir. Bu yüksek serum düzeyleri ve ilaca bağlı metabolik asidoz nedeniyledir.
- c- Gastrointestinal semptomlar, gastrik iritasyon, abdominal kramplar, diare , bulantı ve kusma ile karakterizedir.
- d- KOAH'ta CO<sub>2</sub> birikimini artırdığından dolayı çok risklidir kullanılmaz.

- e- Çeşitli yan etkiler; renal taşlar, steven jhonsen sendromu, kemik iliği depresyonu, geçici miyopiye kapsar.
- f- Sistemik karbonikanhidaz inhibitöleri böbreklerden bikarbonat iyonunun aşırı ekstraksiyonuna neden olarak sodyum ve potasyum kaybına neden olabilirler. Meydana gelen hipokalemi de diabetik hastalarda kan şekeri seviyesini artırabilir.

### Hiperozmotik Ajanlar

Hiperozmotik ajanlar kan ozmolalitesini düşürerek IOP'yi azaltırlar, böylece kan ve vitreus arasında bir osmotik gradient oluştururlar ve vitreustan sıvıyı çekerler.

Hiperosmotik ajanlar geçici IOP geliştiğinde çok faydalıdır. Aynı zamanda bu ajanlar oküler cerrahi öncesi IOP çok yüksek olduğunda da kullanılırlar. Özellikle GİB'in kısa sürede düşürülmesi gereken akut açı kapanması glokomu gibi durumlarda tercih edilirler. Vitreus dehidratasyonu iris-lens diyaframını geriye doğru çekerek ön kamarayı derinleştirir ve açığı açarlar.<sup>34</sup>

**Gliserol:** Günde 1-1.5 g/kg şeklinde oral yoldan uygulanır. 30 dk. İçerisinde etkisi başlar ve 2-3 saat sürer. %50'lik solüsyonlar şeklindedir. Daha az diürez yapar. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve vertigo yapar. Gliserol tatlı ve mide bulandırıcı bir tada sahiptir.

Bulantıyı önlemek için saf limon suyu eklenmelidir. Vücutta glukozu metabolize olmasına rağmen iyi kontrol edilen diabetiklere de dikkatli bir şekilde verilebilir.

**İzosorbid:** Günde 1-1.5 g/kg şeklinde oral yoldan kullanılır. %45'lik solüsyonları vardır. Kalori değeri olmadığı için diabetiklerde kullanılabilir. Daha yavaş GİB düşüşü sağlar. Kalp yetmezliği yapabilir.

**Mannitol:** %20'lik konsantrasyonları 2-5 mg/kg dozunda intravenöz olarak kullanılır. Etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar ve 6 saat kadar sürer. Doz 1-2g/kg yada 5-10 ml/kg'dır. Verilişi hızı 20-30 dakika içerisinde 60 damla/dakikadan fazla olmamalıdır. 30 dakikada maksimum etkiye ulaşır ve etkisi 6 saat sürer. Hızlı etkilidir. En çok tercih edilen hiperozmolar ajandır. Dehidratasyon en önemli yan etkisidir.

**Üre:** Günde 0.5-2 g/kg olarak intravenöz uygulanır. Hızlı etkilidir ve kalori değeri yoktur. Metabolize olmadan atılır. Tromboflebit yapabilir.

### Yan Etkiler

- a- Kardiyovasküler yükte artma, intravenöz uygulamadan sonra yükselen ekstraselüler sıvı nedeniyle görülebilir.
- b- İdrar retansiyonu yaşlı erkeklerde intravenöz uygulamadan sonra ortaya çıkabilir.
- c- Baş ağrısı, sırt ağrısı, bulantı
- d- Mental konfüzyon

### Prostaglandin (PG) Analogları

Biyolojik olarak aktif maddeler olan PG'ler eikozonoid hormonlardandır. Arakidonik asitten köken alırlar ve hücre membranındaki fosfolipidlerden salıverilirler. Prostaglandinler hücre membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 enzimi yoluyla ortaya çıkarılan arakidonik asitten siklo-oksijenaz-1 enzimi ile sentezlenirler. Her prostaglandin değişik reseptörler üzerinden (DP, EP1, EP2, EP3, EP4, FP, İP ve TP gibi) etki göstermektedir.

Gözde konjonktiva, siliyer cisim, iris ve trabeküler dokuda üretilirler.<sup>35</sup> Bugün glokom tedavisinde yerini alan tüm prostaglandin analogları yapısal olarak prostaglandin F2 $\alpha$  türevleri olup bazı yan zincir farkları mevcuttur. PG'ler düşük konsantrasyonlarda hümör aközün üveo-skleral dışı akımını arttırarak GİB'i düşürürler. Uveo-skleral dışı-akım, aközün siliyer kas lifleri arasından önce suprasiliyer ve suprakoroidal aralığa oradan da sklerayı geçerek episkleral venlere geçişi ile olmaktadır. Ancak yüksek konsantrasyonlarda gözde inflamasyona neden oldukları için GİB'i yükseltebilirler.<sup>36</sup> Uveo-skleral dışı akımı, korpus siliyare kaslarında gevşeme ve siliyer kas demetleri arasındaki genişleme ve ilaveten siliyer kas hücrelerini çevreleyen ekstrasellüler matriks metabolizmasındaki değişikliklerle arttırmaktadırlar.<sup>37</sup> PG'lerin en sık görülen yan etkisi konjonktival hiperemidir. En önemli yan etkileri ise iris pigmentasyonundaki artıştır. Bu %10-20 hastada görülür. Pigmentasyon artışı ilacı kesmekle ilerlemez ve geri dönmez. İris pigmentasyon artışı iristeki melanositlerde melanin sentezinin artması ile ilişkilidir. Bunların yanı sıra yanma, batma, kaşıntı, bulanık görme, göz kapaklarında pigmentasyon artışı, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, herpetik keratit nüksü gibi yan etkiler de görülebilir.<sup>38</sup> Uzun süre topikal PG kullanımına bağlı kirpiklerde uzama oluşabilir. Afakik ve arka kapsülü yırtılmış psö dofakik hastalarda kistoid maküla ödemi görülebilir.<sup>39,40,49</sup>

### Latanoprost

Prostaglandin türevi antiglokomatöz ilaçlardan ilk kullanıma giren latanoprosttur. Latanoprost selektif FP reseptör agonisti olan lipofilik bir 'prodrug'dur (ön-ilaç); PG F<sub>2α</sub> analogudur. FP reseptörleri aracılığı ile etki gösterir. Korneadan penetre olurken hidrolize olur ve biyolojik olarak aktivite kazanır. Siliyer kastaki reseptörlere bağlanarak uveo-skleral dışa akımı arttırırlar. FP reseptörüne bağlanarak G-protein üzerinden inositol fosfat yoluyla protein C kinazı aktive eder. Hücre içi Ca düzeyini artırır. Bu hücre içi metabolik değişiklikler sonucunda matriks metalloproteinaz denen bir grup enzim sentezi olur. 9 Matriks metalloproteinaz-1, 2, 3 ve 9 alt gruplarındaki artış sonucunda kollajen I, II, III, IV, IX, XI ve fibronektin yıkımı olmaktadır. Laminin ve hyaluronan azalmakta ve sonuçta ekstraselüler matriks yapısı değişerek porozitesi artmaktadır. Genel olarak GİB'i 6-9 mmHg. kadar düşürürler. Önemli avantajları %0.005'lik solüsyonun günde tek doz uygulanması, düşük kardiyopulmoner yan etki ve yüksek konsantrasyonlu ajanlar hariç, diğer ilaçlarla kombinasyon yapılabilmesidir. Etkisini 1 saatte gösterir ve bu etki 24 saat devam eder. BAK konsantrasyonu %0.02'dir. PAAG'li olguların %44'ünde ilk GİB'i %30 veya daha fazla azalttığı bildirilmiştir.<sup>39-42</sup> Latanoprost damlatıldıktan yaklaşık 12 saat sonra en yüksek etki meydana gelir ve akşam kullanımı sabah kullanımına göre daha etkilidir.<sup>40</sup> Latanoprostun bir avantajı da noktürnal hipertansiyonu önlemesidir. Uyku sırasında oküler perfüzyonun düşmesine bağlı glokomatöz hasar meydana gelir. Latanoprost normal tansiyonlu glockomda gece ilerleyen optik disk hasarını önleyebilir.<sup>41</sup> Latanoprostun PAAG'de timolol ile sabit veya sabit olmayan kombinasyon şeklinde kullanımı belirgin GİB düşüşü sağlar.<sup>42</sup> Latanoprost 2-8 derece sıcaklıkta saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Şişe açıldıktan sonra oda sıcaklığında saklanabili; dört hafta içinde tüketilmelidir.

### Travoprost

Güçlü FP reseptör agonisti olarak lanse edilen bu ilaç da korneada hidrolize uğrayan bir pro-drug'dur. PG F<sub>2α</sub> analogudur. Kimyasal yapı olarak latanoprostta benzer. Selektif FP reseptör agonistidir. Latanoprostta göre bu reseptörlere daha fazla afinite gösterir. Uveo-skleral dışa akımı arttırarak GİB'i azaltır. %0.004 konsantrasyonda günde tek doz kullanılır. Son dönemde prezervan olarak BAK kaldırılmış yerine Poliku-

aterniyum-1 (Polikuad), polioksietilen hidrojene hint yağı kullanılmaktadır. GİB'de 7-8 mmHg düşüş sağlar. Latanoprostta göre konjonktiva hiperemisine daha çok neden olur.<sup>43</sup> Soğuk zincire gerek duyulmaması ise latanoprostta üstünlüğüdür.<sup>44,45</sup> Buzdolabında saklanmasına ve ışıktan korunmasına gerek yoktur. İlacın 25 derecenin altındaki oda sıcaklığında saklanması ve açıldıktan sonra 6 hafta içinde kullanılması gerekmektedir.

### Bimatoprost

Bu ilaç sentetik bir prostamid analogu olmasıyla diğerlerinden farklıdır. Hücre membranındaki anandamidden siklooksijenaz-2 enzimi yoluyla sentezlenir. Bir prostamiddir. Prostamidler membran lipidlerinden köken alır, ancak biyosentetik öncüsü arakidonik asit değil anandamiddir. Prostamidler, FP reseptörlerine bağlanmazlar, serbest olarak bulunurlar. %0.03 konsantrasyonda günde bir kez kullanılırlar. BAK konsantrasyonu %0.005'tir. Soğuk zincire ihtiyaç duymazlar. Latanoprosttan daha fazla hiperemi yaparlar.<sup>46</sup> Korneal enzimler tarafından aktivasyon gerektirmeyen aktif bir ilaçtır. Dışa akımı arttırarak etki ederler. Trabeküler dışa akımda %35, uveo-skleral dışa akımda %50 artış sağlarlar.<sup>47</sup> Yan etkiler arasında yine hiperemi ilk sırada gelmiş, ilaca başladıktan sonraki ilk haftalarda %68.8 iken 12.haftadan sonra %34.8'e düşmüştür. Literatürde %25.7-68.8 arası değişen oranlarda hiperemi bildirilmiştir. Ayrıca %1.5 oranında iris pigmentasyonu, %9 oranında kaşıntı, %25.6 oranında kirpik değişiklikleri de bildirilmiştir.<sup>47,48</sup>

### Unoproston İzopropil

PG metabolit analogu olan bir dokosanoiddir. PG'lerden yapısal olarak farklıdır. PG'ler gibi FP ve EP reseptörlerine etki etmediği için daha az yan etki oluşturur. Dokozanoid yapıda bir oküler hipotansif lipiddir. İlaç 2x1 dozda kullanılmaktadır. Oküler hipotansif etkisi diğerlerine oranla zayıftır. Uveo-skleral ve trabeküler dışa akımı arttırarak GİB'i düşürür. Günde iki kez %0.15 konsantrasyonda kullanılır. BAK konsantrasyonu %0.01'dir. GİB'de ortalama 3.3 mmHg. kadar azalma sağlar. Nöron koruyucu ve vazodilatatör etkinliği vardır. GİB'i %11-23 kadar düşürür. GİB'i düşürmede timolol kadar etkindir, diğer PG analoglarından daha az etkindir.<sup>49,50,51</sup> Unoprostonun yan etkilerine bakıldığında iris pigmentasyonu %30.4, kirpik değişiklikleri, yanma, batma gibi yan etkiler %10-25 oranındadır.



## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, et al. Primary open angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996;103:1271-5.
2. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1994;101:1173-7.
3. Mitchell P, Smith W, Chey T, et al. Open-angle glaucoma and diabetes: The Blue Mountains Eye Study. Australia. *Ophthalmology* 1997;10:712-8.
4. Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, et al. Diabetes, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma in the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1995;102:48-53.
5. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20.
6. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, et al. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118:1318-26.
7. Szafflik JP, Rusin P, Zaleska-Zmijewska A, et al. Reactive oxygen species promote localized DNA damage in glaucoma iris tissues of elderly patients vulnerable to diabetic injury. *Mutat Res* 2010;697:19-23.
8. Salim S, Shields MB. Glaucoma and systemic diseases. *Surv Ophthalmol* 2010;55:64-77.
9. Gerber SL, Cantor LB. Systemic side effects and interactions of glaucoma medications, in Albert DM, Jakobiec FA (eds). *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia, PA, WB Saunders, ed. 2, 2000, pp. 2916-30.
10. Gerber SL, Cantor LB. Systemic drug interactions with topical glaucoma medications. *Surv Ophthalmol* 1990;35:205-18.
11. Gottfredsdottir MS, Allingham R, Shields MB. Physicians' guide to interactions between glaucoma and systemic medications. *J Glaucoma* 1997;6:377-83.
12. Savage HI, Robin AL. Adrenergic Agents, in Netland PA, Allen RC (eds). *Glaucoma Medical Therapy: Principles and Management*. San Francisco, CA, AAO, 1999, pp. 47-75.
13. Allen RC. Carbonic anhydrase inhibitors, in Netland PA and Allen RC (eds). *Glaucoma Medical Therapy: Principles and Management*. San Francisco, CA, AAO, 1999;99-111.
14. Netland PA, Kolker AE. Osmotic drugs, in Netland PA, Allen RC (eds). *Glaucoma Medical Therapy: Principles and Management*. San Francisco, CA, AAO, 1999, pp. 133-147.
15. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002;134:499-512.
16. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
17. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology* 2005;112:863-8.
18. Schwartz GF, Quickley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol* 2008;53:57-68.
19. Coakes RL, Brubaker RS. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:2045-8.
20. Singh K, Zimmerman TJ. Update on the status of topical beta blockers in the treatment of glaucoma. In: *Ophthalmology Clinics of North America, New developments in glaucoma*. Lee DA. Edt. N. B. Saunders Company Philadelphia 1995, p:295.
21. Levobunolol Study Group T. Levobunolol: A beta adrenoceptor antagonist effective in the long-term treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 1985;92:1271-6.
22. Kayaalp SO. Beta adrenerjik reseptör blokörleri. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara. 2002;547-62.
23. Derich RC. Cholinergic agents. In: Morrison JC, Pollac IP (eds). *Glaucoma science and practice*. Thieme, New York 2003:383-90.
24. Nardin GF, Zimmerman TJ. Ocular cholinergic agents. In: *The Glaucomas*. Shields MB, Ritch R, Krupin T (eds). Second edition, Mosby-year book, st. Louis 1996;1399-408.
25. Shields MB. Cholinergic stimulators. *Textbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore 1998;384-97.
26. Shields MB. Adrenergic stimulators. *Textbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore 1998;398-412.
27. Shin BH, Glover BK, Cho SC, et al. Longterm brimonidine therapy in glaucoma patients with aproclonidine allergy. *Am J Oph* 1999;127:511-5.
28. Lutjen-Drecoll E, Lonnerholm G, Eichorn M. Carbonic anhydrase distribution in the human and monkey eye by light and electron microscopy. *Graefes Arch Ophthalmol* 1983;220:85.
29. Dailey RA, Brubekar RF, Bourne WM. The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects. *Am J Ophthalmol* 1982;93:232.
30. Shields BM. Carbonic anhydrase inhibitors. *Textbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore 1998;431-9.
31. Lippo EA, Carlson LE, Ehinger B. Dose-response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1992;100:495.
32. Schnyder CC, Tran VT, Mermoud A, et al. Sterile mucopurulent conjunctivitis associated with the use of dorzolamide eyedrops. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1429-31.
33. Turaçlı ME. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): *Glukom*. SFN yayıncılık Ankara 2003;179-83.
34. Türker G. Hiperozmotikler. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı 12. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Hasanreisoglu B ve ark. Yıldırım Basımevi, Ankara 1992;114-6.

35. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology Classification of prostanoid receptors. Properties, distribution and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 1994;46:205-29.
36. Turaçlı ME. Prostaglandin Analogları. Turaçlı ME, Önel M, Yalvaç SI (edit): *Glokom*. SFN yayıncılık Ankara 2003;176-8.
37. Woodward DF, Nilsson SF, Toris CB, et al. Prostanoid EP4 receptor stimulation produces ocular hypotension by a mechanism that does not appear to involve uveoscleral outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:3320-8.
38. Watson P, Stjernschantz J. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1996;103:126-37.
39. Kaufman PL, Mittag TW. Medical therapy of glaucoma. *Glaucoma Textbook of Ophthalmology* 1994;9-24.
40. Alm A, Stjernschantz J, Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Ophthalmology* 1995;102:1743-52.
41. Özbek Z, Arıkan G, Yaman A, ve ark. Oküler hipotansif lipidler. *Glo-Kat* 2006;1:145-52.
42. Mc Kibbin M, Menage MJ. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Eye* 1999;13:31-4.
43. Study Group. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001;10:414-22.
44. Orengo-Nania S, Landry T, Von Tress M, et al., Travoprost Study Group: Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0.5%. *Am J Ophthalmol* 2001;132:860-8.
45. Netland P A, Landry T, Sullivan EK, et al., Travoprost Study Group: Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132:472-84.
46. Cantor LB. Bimatoprost: A member of a new class of agents, the prostamides, for glaucoma management. *Ext Opin Invest Drugs* 2001;10:721-31.
47. Woodward DF, Kraus AH-P, Chen J. The pharmacology of bimatoprost. *Surv Ophthalmol* 2001;45:337-45.
48. İnan UU, Ermiş SS, Orman A, et al. The comparative cardiovascular, pulmonary, ocular blood flow, and ocular hypotensive effects of topical travoprost, bimatoprost, brimonidine, and betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20:293-310.
49. Hommer A, Kapık B, Shams N. The Unoprostone Adjunctive Therapy Study Group. Unoprostone as adjunctive therapy to timolol: a double masked randomised study versus brimonidine and dorzolamide. *Br J Ophthalmol* 2003;87:592-8.
50. Susanna R Jr, Giampani J Jr, Borges AS, et al. A double-masked, randomized clinical trial comparing latanoprost with unoprostone in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology* 2001;108:259-63.
51. Tsukamoto H, Mishima HK, Kitazavva Y, et al., Glaucoma Study Group: A comparative clinical study of latanoprost and isopropyl unoprostone in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002;11:497-501.