

Açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon olgularında topikal latanoprostun retrobulber kan akımı üzerine etkisi

The effect of topical latanoprost on retrobulbar blood flow in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension

Ersin OBA, Ulviye YİĞİT, Fatma KOCA, Burcu DİRİM, Alper ÖZEL
Muzaffer BAŞAK

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Göz Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Amaç: Primer açık açılı glokom (PAAG), normotansif glokom (NTG) veya oküler hipertansiyon (OH) tanısı alan hastalarda %0.005 topikal latanoprost'un retrobulber kan akımı üzerindeki etkisini araştırmak.

Gereç ve yöntem: PAAG, NTG veya OH tanısı konan 20 hastanın 34 gözünde tedavi amacıyla Latanoprost % 0,005 (Xalatan) başlandı. Tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonrası üçüncü ayda oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA), posterior silyer artere (PSA) ait renkli Doppler ultrasonografi yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası üçüncü ayda Goldman applanasyon tonometresi ile göz içi basınç (GİB) ölçümleri kaydedildi.

Bulgular: Hastaların hepsinde üçüncü ayın sonunda GİB anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.05$). Latanoprost tedavisiyle retrobulber damarlardaki kan akım hızlarında anlamlı tek değişiklik posterior silyer arter end diastolik hızındaki artış olarak gözlemlendi ($p < 0.05$). Latanoprost tedavisi sonrası 3. ayda ölçülen diğer kan akım hızı ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Sonuç: Latanoprostun 3 aylık dönem sonunda GİB'i anlamlı olarak düşürdüğü, istenmeyen retrobulber hemodinamik değişiklikler oluşturmadığı ve posterior silyer arterin end diastolik hızında artış sağladığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Latanoprost, Retrobulber kan akımı Primer açık açılı glokom, Oküler hipertansiyon, Normotansif glokom, Renkli Doppler Ultrasonografi

SUMMARY

Purpose: To investigate the effects of topical latanoprost 0.005% on retrobulbar vessel blood velocity in patients with primary open-angle glaucoma (POAG), normotensive glaucoma (NTG) or ocular hypertension (OH).

Material and Method: Twenty patients with POAG, NTG or OH were enrolled for this study. All patients were treated topically with latanoprost 0.005% (Xalatan). Follow-up time was three months. Each patient had a baseline color Doppler imaging ultrasound of the central retinal artery, posterior ciliary artery, ophthalmic artery and second color doppler ultrasound examination three months later. Intraocular pressure (IOP) in each patient was also recorded with Goldman applanation tonometer before the treatment and at the end of three months follow-up.

Results: Twenty patients completed the study. Topical latanoprost significantly reduced intraocular pressure ($p < 0.05$). The only significant change observed in the retrobulbar blood velocity with latanoprost treatment was an increase of end diastolic velocity in the posterior ciliary artery ($p < 0.05$). No change in the other blood velocity measurements was observed with latanoprost treatment.

Conclusion: Topical latanoprost significantly reduced the intraocular pressure in ocular hypertensive and glaucoma patients and didn't make unexpected changes on retrobulbar blood flow; also made an increase of end diastolic velocity in the posterior ciliary artery.

Key Words: Latanoprost, Retrobulbar blood flow, primary open angle glaucoma, Ocular hypertension, Normotensive glaucoma, Color Doppler imaging

Yazışma Adresi:

Burcu DİRİM
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Göz Kliniği
Ev Tel : (0212) 530 42 74
Cep Tel : (0505) 750 95 59
e-mail : burcu_dirim@hotmail.com

GİRİŞ

Glokom retina ganglion hücrelerinin ölümü ile görme alanı kaybına neden olan ve kontrol altına alınmadığında ilerleyen bir optik nöropatidir. Göz içi basıncı (GİB), oluşan tüm hasarın tek sorumlusu olmamakla birlikte, şu anki bilgilerimiz dahilinde en önemli ve birinci sırada kabul gören risk faktörüdür. Hangi değerdeki yüksekliğin nasıl etki ettiği de tüm açıklığı ile bilinmemektedir. Ancak optik disk ve sinir ıf-

lerinin iskemisi, akson üzerine olan direkt mekanik baskı, lokal toksisite veya bunların kombinasyonunun etkili olduğu ifade edilmektedir. Tedavinin halen birincil amacı, GİB'in görme alanı kaybını durduran hedef düzeye indirilmesidir. Optik sinir başına giden kan akımının glokomlu hastalarda etkilenmiş olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle GİB'i düşürmek için kullanılacak ilaçların optik sinir başı akımını azaltması veya artırması önem kazanmaktadır (1, 2).

Günümüz glokom tedavisinde, monoterapi-deki etkinlikleri, kullanım kolaylığı ve tek doz kullanılmaları, yaşam kalitesini etkilememeleri nedeniyle prostaglandinler (PG) en çok kullanılan ajanlar olup diurnal GİB değerlerini daha etkin kontrol altında tutarlar.

Prostaglandin analogları uveoskleral akımı artırarak etki gösteren güçlü oküler hipotansif ilaçlardır. PG 'ler siliyer kastaki reseptörlere bağlanıp metalloproteinazları (MMP- 1,2,3,9) aktive ederek uveoskleral dışa akımı etkiler (3). GİB düşürücü etkileri aköz üretimine, episkleral venöz basınç azalmasına veya aköz dışa akımının klasik yolunun artmasına bağlı değildir. Etki gözde hidrolize olduktan sonradır. Latanoprost, unoprostone, bimatoprost ve travoprost klinik kullanıma girmiştir.

%0.005 latanoprost (Xalatan, Pharmacia & Upjohn) prostaglandin F2 alfa analogu olup tek doz ile GİB'de başlangıç değere göre ortalama 6-7 mmHg (%28) düşüş sağlamaktadır.

Çalışmamızda latanoprostun insan oküler kan akımı üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla açık açılı glokom veya oküler hipertansiyon tanısı alan hastalarımızda renkli Doppler ultrasonografi (RDU) ile retrobulber damarlar da kan akımı hızları ölçüldü.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniğinde, Mayıs 2004-Mayıs 2005 tarihleri arasında, 9 primer açık açılı glokom (PAAG), 8 normotansif glokom (NTG), 3 oküler hipertansiyon (OH) tanısı almış toplam 20 hasta (34 göz) çalışma kapsamına alındı. PAAG tanısı; 21 mmHg'nin üstünde GİB, gonioskopi ile

açı muayenesi, optik sinir başında çanaklaşma saptanması ve görme alanı testleri ile kondu. NTG tanısı ise GİB'in tüm ölçümlerde 21 mmHg'nin altında olmasına rağmen optik sinir görünümü ve görme alanı değişikliklerinin glokomatöz özellik göstermesiyle kondu. Göziçi basıncı 21 mmHg'nin üstünde çıkan ancak optik disk çanaklaşması veya görme alanı defekti bulunmayan hastalar OH olarak tanımlandı. Steroid kullanan, Diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Sekonder glokomlu hastalar, psödoeksfolyatif glokomlu hastalar ve önceden göz ameliyatı geçirmiş hastalar da çalışma dışı tutuldu.

Tüm hastalara onayları alınarak (RDU) uygulandıktan sonra %0.005 latanoprost damla günde bir kez akşamları kullanılmak üzere başlandı. Retrobulber kan damarlarının akım hızlarının ölçümü, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda renkli Doppler ultrasonografi cihazı (Toshiba Aplio, Model SSA-720A) ile 7-12Mhz genişband lineer transdüser kullanılarak yapıldı. Uygulama sırasında hastalar sırtüstü pozisyonunda yatırıldı ve gözlerini kapatarak hareketsiz tutmaları istendi. Göz kapağı üzerine jel sürülerek GİB'i artırmayacak şekilde prob teması sağlandı. Önce gri-skala ultrasonografi ile intraoküler ve retrobulber anatomik oluşumlar gözden geçirildi. Daha sonra RDU ile retrobulber damarlar incelendi. Renkli akım inceleme modunda; santral retinal arter (SRA) optik sinirin santralinde, posterior siliyer arter (PSA) optik sinirin temporal tarafında ve oftalmik arter (OA) ise orbitanın inferior yüzünde optik sinir boyunca saptandı. Oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA) ve posterior siliyer arterin (PSA) pik sistolik hız (PSH), end diastolik hız (EDH) ve rezistif indeksleri (RI) tespit edildi. Sonuçlar ve GİB karşılaştırılması istatistiksel olarak Student t testi ve Paired t testi ile değerlendirildi ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası üçüncü ayda Goldman aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri kaydedildi.

Tablo 1: Hastalardaki tedavi öncesi ve sonrası GİB değerleri

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
GİB	20,82	4,96	15,35	4,02	0,005*

*İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2: Oftalmik arterin tedavi öncesi ve sonrası kan akım hızı ve rezistivite indeksi

OA	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
PSH	26,75	11,93	26,46	13,06	0,896
EDH	9,32	4,02	10,05	5,47	0,367
RI	0,68	0,08	0,65	0,09	0,160

Tablo 3: Santral retinal arterin tedavi öncesi ve sonrası kan akım hızı ve rezistivite indeksi

SRA	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
PSH	10,87	3,69	12,01	5,54	0,239
EDH	3,86	1,73	4,42	1,85	0,149
RI	0,67	0,07	0,64	0,07	0,157

BULGULAR

Dokuz PAAG, sekiz NTG, üç OH tanısı konan yirmi hastanın onördü kadın, altısı erkek hastaydı. Hastaların yaşları 41-68 arasındaydı (ortalama 53.5). Hastalarda ilk tanı konulduğunda ölçülen GİB, 21 ile 35 mmHg arasında (ortalama 23.05) değişmekteydi.

Latanoprostun günde bir kez gece damlatılmak suretiyle üç aylık takip sonunda GİB'i tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşürdüğü gözlenmiştir (Tablo 1).

OA, SRA, PSA'nın kan akım hızları ve RI'leri Tablo 2-3-4'de görülmektedir. Üç aylık tedavi sonunda anlamlı tek değişiklik posterior siliyer arterin end diastolik hızındaki artış olarak saptanmıştır ($p < 0.005$). Diğer ölçümlerde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.005$).

Tedavi sonrasında GİB değerleri, başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür (Tablo 1).

OA'nın PSH, EDH ve RI değerlerinde, tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmamıştır (Tablo 2).

SRA'nın PSH, EDH ve RI değerlerinde, tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmamıştır (Tablo 3).

PSA'nın PSH ve RI değerlerinde, tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişme olmamıştır. PSA'nın EDH değeri, başlangıç değerine göre anlamlı derecede artmıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Glokom ile ilgili temel kavramlarda son yıllarda önemli değişiklikler söz konusudur. Hastalığın sebebi çok faktörlü olup ancak kısmen

Tablo 4: Posterior siliyer arterin tedavi öncesi ve sonrası kan akım hızı ve rezistivite indeksi

PSA	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
PSH	31,80	11,67	35,95	15,63	0,256
EDH	10,72	4,00	13,78	6,33	0,013*
RI	0,65	0,08	0,61	0,09	0,142

*İstatistiksel olarak anlamlı

anlaşılmıştır. Bunları vasküler ve vasküler olmayan risk faktörleri olarak sınıflamak mümkündür. Vasküler faktörler hemodinami, vazospazm, disk hemorajileri, peripapiller atrofi, koroidal skleroz ve lokal peripapiller vazokonstriksiyondur. Vasküler olmayan faktörler GİB, yaş, ırk, genetik, miyopi, endokrin bozukluklar, diyet ve optik sinir başı hassasiyetidir.

NTG'de optik nöropati gelişiminde etkili faktörler konusunda yapılmış araştırmaların büyük bir kısmı bizleri optik sinir başı kan akımı değişimlerine götürür. Optik sinir başının kan akımı sistolik ve diastolik kan basıncı, GİB, vasküler direnç ve otoregülatuar mekanizmalara bağlı olarak değişir.

Bir optik sinir hastalığı olan glokomun halen en önemli risk faktörü artmış GİB olmakla birlikte son yıllarda epidemiyolojik çalışmalar vasküler anormalliklerle glokom arasında bir bağlantı olduğunu desteklemektedir. Baltimore Göz Araştırması (Baltimore Eye Survey), oküler perfüzyon basıncıyla glokom prevalansı arasında açık bir bağlantı bulunduğunu ortaya koymuştur (4). Oküler perfüzyon basıncı en düşük olan hastalarda glokom riski 6 kat daha yüksektir (4). Glokomlu bazı hastalarda optik sinir başı kan akımındaki bozulmanın mevcut patolojiye katkıda bulunduğu ve progresyona neden olduğu iddia edilmiştir. Glokom tedavisinde kullanılacak ilaçların GİB'i düşürmesi yanında optik sinir kan akımını artırarak nöron korunması sağlaması özelliği önem kazanmıştır. Dolayısıyla glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar, GİB'i düşürme etkisi yanında optik si-

nirde kan akımını artıran ilaçlar arasından seçilmelidir.

Latanoprost, PGF2alfa'nın isopropil esteridir (13,14-dihydro-17phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin F2a-isopropyl ester) ve glokom tedavisi için kullanıma giren ilk prostaglandin analogudur. Lipidde eriyebilir ve kronik kullanımında optik sinir ve papilla çevresi retinanın dolaşımını etkileyebilir (5). Latanoprost normotansif glokomlu hastalarda da belirgin bir GİB düşüşü sağlar ve bunu pulsatil oküler kan akımında artış takip eder.

Seong ve arkadaşları tarayıcı laser Doppler akım ölçer kullanarak, normal olgularda 0.005% latanoprostun optik sinir ve papilla çevresi kan akımı üzerindeki akut etkilerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada tedavi sonrası kan akım ve perfüzyon hızında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (2). Geyer ve arkadaşları sağlıklı olgularda tek doz latanoprost 0.005%'in pulsatil oküler kan akımı üzerine olan etkisini araştırmışlar ve tedaviden 8 saat sonra kan akımında anlamlı artış saptamışlardır (6).

Uyku esnasında oküler perfüzyonun düşmesine bağlı glokomatöz hasar gelişimi ciddi bir problemdir. Latanoprost gece GİB'de meydana gelen nokturnal hipertansiyonu önlemektedir. Stephen ve arkadaşları NTG'da 3 haftalık latanoprost tedavisi sonunda oküler perfüzyon basıncını timolol grubundan daha yüksek bulmuşlardır (7). McKibbin ve arkadaşları NTG'da latanoprost ile kısa dönem tedavi sonrası pulse

oküler kan akımında istatistiksel anlamlı artış saptamışlardır (8).

Renkli Doppler, ultrasonik görüntüleme tekniği olup kan akım hızlarını niceliksel ve niteliksel olarak değerlendirir. RDU orbita, retina ve optik sinirin damarsal hastalıklarında klinik ve laboratuvar çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (9). PAAG'da RDU ile kan akımındaki anormallikler gösterilmiştir. Rankin PAAG'lu hastalarda tüm damarlarda ortalama diastol sonu akımın düşük olduğunu, RI'in ise yüksek olduğunu göstermiştir (10). Kaiser ve arkadaşları tedavi edilen PAAG'lu hastalarda tüm arterlerde istatistiksel olarak artmış RI saptamışlardır (11). Nicolela ve arkadaşları PAAG'lu 9 olguda, kan akımında latanoprost ile bir değişiklik saptayamamışlardır (12). Vetrugno ve arkadaşları 12 PAAG'lu olguda latanoprost ile tedavinin ilk günü pulsatil kan akım değerlerinde artış saptamış ve bu artış tedavi sonunda %22.6 olmuştur (13).

KAYNAKLAR

1. Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J. Latanoprost, a Prostaglandin Analog, for Glaucoma Therapy. *Ophthalmology* 1996; 103:1916-24.
2. Seong GJ, Lee HK, Hong YJ. Effects of 0.005% latanoprost optic nerve head and peripapillary retinal blood flow. *Ophthalmologica* 1999; 213:355-9.
3. M. Sinan Sarıcaoğlu, PAAG olgularında latanoprost, travoprost ve bimatoprostun yan etki profillerinin karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji* 2004; 2:126-9.
4. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:216-221.
5. Hoste AM. Reduction of IOP with latanoprost. *Ophthalmology* 1997; 104:895-7.
6. Geyer O, Man O, Weintraub M, Silver DM. Acute effect of latanoprost on pulsatile ocular blood flow in normal eyes. *Am J Ophthalmol* 2001; 131:198-202.
7. Stephen M, Drance SM, Crichton A, Mills RP. Comparison of the effect of latanoprost 0.005% and timolol 0.5% on the calculated ocular perfusion pressure in patients with normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:585-92.
8. MicKibbin 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.
9. Lieb WE, Cohen SM, Merton DM, et al. Color Doppler imaging of the eye orbit: Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:527-31.
10. Rankin SJA, Drance SM, Buckley AR, Walman BE. Visual field correlations with color Doppler studies in open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996; 5:15-21.
11. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stumpf D, Flammer J. Blood flow velocities of the extraocular vessels in patients with high tension and normal tension primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 123:320-7.
12. Nicolela MT, Buckley AR, Walman BE, Drance SM. A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of the retrobulber vessels. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:784-9.
13. Vetrugno M, Cantatore F, Gigante G, Cardia L. Latanoprost 0.005% in POAG: effects on IOP and ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1998; 227:40-1.
14. İnan Ü.Ü, Ermis S.S, Yücel A, Öztürk F. The effects of latanoprost and brimonidine on blood flow velocity of the retrobulber vessels. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 2003; 81:155-160.
15. Martinez A, Sanchez M. A comparison of the effects of 0.005% latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulber haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 67-73.
16. Januleviciene I, Harris A, Kagemann L, Siesky B, McCranor L. A comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2004; 82:730-7.

İnan Ü.Ü. ve arkadaşlarının yaptığı üç aylık klinik serili bir çalışmada latanoprostun PAAG ve OH hastalarında GİB'i belirgin olarak düşürdüğü gözlenmiştir. Ayrıca latanoprostun OA'nın PSH'ında belirgin artış oluşturduğu ancak diğer damar akım hızlarında değişiklik yapmadığı gözlenmiştir (14).

Martinez A. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise latanoprostun OA, PSA ve SRA üzerinde herhangi bir vasküler etkisi saptanmamış (15).

Januleviciene ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise PAAG'lı hastalarda latanoprostun GİB'i düşürüp, pulsatil oküler kan akımını artırdığı gözlenmiştir (16).

Çalışmamızda topikal latanoprostun GİB'i anlamlı derecede azalttığı ve posterior siliyer arterin diastol sonu akımını anlamlı derecede artırdığı gözlendi ($p < 0.05$). Posterior siliyer arter dışındaki retrobulber kan akım hızları ve rezistivite indekslerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0.05$).