

Glokom Hastalarında Koruyucu İçeren ve İçermeyen Brimonidin Tartarat'ın Oküler Yüzey Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Hakan YILDIRIM¹, Mehmet CANLEBLEBİCİ^{2,a}, Mehmet BALBABA¹, Ülkü ÇELİKER¹, Murat ERDAĞ³, Onur ÇATAK¹

¹Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Akdağmadeni Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Yozgat, Türkiye

³Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

ÖZ

Amaç: Glokom hastalarında koruyucu ile koruyucusuz %0,15 brimonidine tartarat'ın göz içi basıncına ve oküler yüzey üzerine kısa dönem etkilerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimizde primer açık açılı glokom tanısı konulan, daha önce herhangi bir tedavi almamış ve oküler yüzey hastalığı bulunmayan 20 hastanın 40 gözü dahil edildi. Birinci grupta yer alan hastalara koruyucusuz %0,15 brimonidine tartarat, 2. gruba ise koruyucu %0,15 brimonidine tartarat tedavisi başlandı. Çalışmamızda hastaların ilk başvuru sırasında ve ilaç tedavisi başlandıktan sonra 6. ay kontrollerinde göz içi basınçları (GİB), kornea ve oküler yüzey boyanma skoru (Oxford Skalası), gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ), oküler yüzey hastalık indeksi (OYHİ) ve gözyaşı menisküs yüksekliği değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı ortalama 57.21±9.29 yıldır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama GİB değerleri sırasıyla 21.30±1.72, 20.70±1.69 ve 16.35±0.88 mm Hg, 15.75±1.65 mmHg, OYHİ skorları 16.39±8.17, 16.41±8.12 ve 28.93±8.97, 35.05±16.05 olarak ölçüldü. Ortalama GYKZ 18.60±3.69, 18.65±3.64 ve 13.25±2.38, 11.45±4.08 sn, Oxford skalasına göre ortalama oküler yüzey boyanması 0.20±0.25, 0.18±0.15 ve 0.20±0.41, 0.60±0.68 idi. Ortalama menisküs yüksekliği ise 320.23±73.94, 315.72±85.92 ve 295.24±125.12, 285.75±138.45 mikrometreydi. Her iki grubun ilk muayenesi ve altıncı ay sonuçları karşılaştırıldığında GİB ve oküler yüzey bulgularında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p <0.05). İki grubu 6. ayda kendi aralarında karşılaştırıldığında sadece Oxford skalasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p <0.05) vardı.

Sonuç: Oküler yüzey problemi bulunan ve ayrıca yeni tanı alan glokom hastalarında da koruyucu içermeyen antiglokomatözler, tedaviye uyumsuzluğu ve cerrahide başarısızlığa neden olabilecek oküler yüzey hastalığına bağlı bulguları azaltmak için tercih edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Glokom, Oküler Yüzey, Brimonidin Tartarat.

ABSTRACT

Comparison of Brimonidine Tartarat with and without Preservative on the Ocular Surface of Patients with Glaucoma

Objective: To compare the short-term effects of preservative-free and preserved 0.15% brimonidine tartrate on intraocular pressure (IOP) and ocular surface in glaucoma patients.

Material and Method: Forty eyes of 20 patients who were diagnosed with primary open-angle glaucoma in our clinic, had no previous treatment and had no ocular surface disease were included in the study. The first group were started on 0.15% brimonidine tartrate without preservatives, and the second group were started on 0.15% brimonidine tartrate with preservatives. IOP, corneal and ocular surface staining score (Oxford Scale), tear break-up time (BUT), ocular surface disease index (OSDI), and tear meniscus height were evaluated at the first admission of the patients and at the 6th-month follow-up after the initiation of drug therapy.

Results: The mean age of the patients was 57.21±9.29 years. The mean IOP before and after treatment were measured as 21.30±1.72, 20.70±1.69 and 16.35±0.88 mmHg, 15.75±1.65 mmHg, OSDI scores 16.39±8.17, 16.41±8.12 and 28.93±8.97, 35.05±16.05, respectively. Average BUT 18.60±3.69, 18.65±3.64 and 13.25±2.38, 11.45±4.08 sec, average ocular surface staining was 0.20±0.25, 0.18±0.15 and 0.20±0.41, 0.60±0.68. Mean meniscus height was 320.23±73.94, 315.72±85.92 and 295.24±125.12, 285.75±138.45 micrometers. When the first and sixth month results of both groups were compared, there was a statistically significant difference in IOP and ocular surface findings (p <0.05). When the two groups were compared at the sixth-month, there was only a statistically significant difference on the Oxford scale (p <0.05).

Conclusion: Preservative-free anti-glaucomatous therapy may be preferred in glaucoma patients to reduce symptoms related to ocular surface problems, increase effective IOP control and drug compliance.

Keywords: Glaucoma, Ocular Surface, Brimonidine Tartarate.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Yıldırım H, Canleblebici M, Balbaba M, Çeliker Ü, Erdağ M, Çatak O. Glokom Hastalarında Koruyucu İçeren ve İçermeyen Brimonidin Tartarat'ın Oküler Yüzey Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Firat Tıp Dergisi 2022; 27(3): 221-227.

How to cite this article: Yıldırım H, Canleblebici M, Balbaba M, Çeliker U, Erdağ M, Çatak O. Comparison of Brimonidine Tartarat with and Without Preservative on the Ocular Surface of Patients with Glaucoma. Firat Med J 2022; 27(3): 221-227.

ORCID IDs: H.Y. 0000-0001-6951-8260, M.C. 0000-0002-6554-8021, M.B. 0000-0003-1337-459X, Ü.Ç. 0000-0002-9899-0959, M.E. 0000-0001-8857-994X, O.Ç.0000-0003-1704-9719.

Glokom, tanısı erken konulursa değiştirilebilen tek parametre olan göz içi basıncı (GİB) yüksekliği, tıbbi,

lazer ve cerrahi yöntemlerle kontrol altına alınarak hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilmekte veya durdurulabilir.

^aYazışma Adresi: Mehmet CANLEBLEBİCİ, Akdağmadeni Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Yozgat, Türkiye

Tel: 0354 314 1307

Geliş Tarihi/Received: 24.02.2022

e-mail: mehmetcl@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 09.08.2022

labilmektedir (1, 2). Günümüzde glokom hastalarında ilk tercih edilen tedavi seçeneğini topikal antiglokomatöz ilaçlar oluşturmaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki, topikal GİB düşürücü ilaçlar tedavinin temel basamağını oluşturmaktadır (3-6). Bazı glokom hastalarında, etkili bir GİB kontrolü için birden fazla topikal ilaç uygulanması gerekebilir. Topikal ilaç uygulamaları, aktif etken madde ya da koruyucular gibi yardımcı maddelerden dolayı lokal yan etkilere neden olabilmektedir.

Koruyucu maddeler göz ilaçlarının önemli birer bileşenidir. Koruyucular mikrobiyal üremeyi durdura bildiği gibi ayrıca aktif maddenin bozulmasını engellemektedir. Koruyucu olmayan ilaçlar ile kısa sürede bulaş olabilmektedir. Koruyucuların gözyaşı lipid tabakası ve konjonktivadaki Goblet hücreleri üzerine olumsuz etkileri, gözyaşı film stabilitesini bozmaktadır (7-11). Bunların sonucu olarak kuru göz semptomlarında kötüleşme ve yüzeysel noktasal keratit görülebilir veya uzun süreli maruziyet sonucunda korneada kronik hasarlar oluşabilir. Ayrıca koruyucular hücre çoğalmasını ve rejenerasyon yeteneğini azaltmaktadır. Bunun sonucu olarak kornea iyileşmesi bozulmaktadır (7, 12). Topikal antiglokomatöz ajanlar tek başına kullanılabildiği gibi farklı kombinasyonlarla ve farklı dozlarda birlikte de kullanılabilir. Bu çoklu ilaç uygulaması ve sık dozlarda uygulama koruyuculara maruziyeti arttırmaktadır. Bu etkenlere uzun süreli maruziyet yanma ve batma gibi semptomlara neden olabilmektedir. Ek olarak bu hastalarda punktat korneal epitelyopati, kuru göz gibi oküler yüzey bozuklukları görülebilmektedir (13).

Purite bir stabilize oksikloro komplekstir (SOC). Bu koruyucu madde fungusid, virusid ve bakterisid etki gösterir. Tam mekanizması açıklanmamış olsa da hücrelerdeki doymamış yağları ve glutasyonu okside ederek antimikrobiyal etki gösterdiği kabul edilmektedir (7). SOC göze damlatıldığında doğal göz yaşı komponentleri olan sodyum ve klor iyonlarına, oksijene ve suya dönüştüğü gösterilmiştir (14). Purite, Alphagan-P® (Alphagan-P®, Allergan, Irvine, ABD) içeriğinde yer almaktadır. Alphagan-P de bunların dışında borik asit, kalsiyum klorür dihidrat, magnezyum klorür heksahidrat, potasyum klorür, sodyum borat dekahidrat, sodyum karboksimetil selüloz, sodyum klorür, hidroklorik asit ve/veya sodyum hidroksit ve pH ayarlaması için saf su gibi yardımcı maddeler bulunmaktadır. Alphagan-P oküler yüzeylerde benzalkonyum klorüre (BAK) göre daha iyi tolere edilmekle birlikte korneada minimal epitelyal hasar ve konjonktivada enflamatuar hücre artışına neden olabilmektedir (7). BAK içeren ilaçları kullananlardaki kadar şiddetli olmasada oküler yüzeyde bozukluklar görülebilmektedir.

Brimogut (Bilim İlaç, İstanbul, Türkiye) koruyucu içermeyen yeni bir brimonidine tartarat %0,15 preparatıdır. Bulaşı engellemek için gümüş eklenmiş, filtreleme ve silikon tüp bazlı valf mekanizmasına sahip yeni geliştirilen damlalık teknolojisi sayesinde Brimogut koruyucu içermeyen sterilitesini koruyabilmektedir (15). Brimogut yapısında polivinil alkol, sodyum sitrat dihidrat, sitrik asit monohidrat, sodyum klorür, disodyum EDTA, hidroklorik asit, sodyum hidroksit ve saf su gibi yardımcı maddeler içermektedir. Literatürde koruyucu içermeyen ilaçlar kullanıldığında oküler yüzey semptomları ve bulgularına daha az rastlanıldığı gösterilmiştir (16, 17).

Bizde çalışmamızda koruyucu içermeyen brimonidine tartarat %0,15 ve koruyucu olarak purite içeren brimonidine tartarat %0,15 kullandık ve bu ilaçların oküler yüzey ve göz içi basıncı üzerine etkisini 6 aylık bir sürede karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yürütülen bu prospektif çalışma, Etik Kurul tarafından 08/10 sayılı kararla 9 Mayıs 2019 tarihinde onaylandı. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Oküler yüzey hastalığı olmayan ve primer açık açılı glokom tanısı alıp hiç tedavi almamış 20 hastanın 40 gözü çalışmaya dahil edildi. PAAG tanısı tekrarlanan GİB değerlerinin 21 mm Hg üstü olması, açılıların gon-yoskopik muayene ile açık olması, eşlik eden glokomatöz optik sinir hasarının hem muayene hem de optik koherens tomografi ile gösterilmesi ve görme alanında glokomatöz hasarın tespit edilmesiyle konuldu. Bu hastalar arasından tek ilaç olarak tedavide günde 2 defa damlatılan brimonidine tartarat %0.15 ile GİB değerleri kontrol altına alınan ve başka ilaç eklenmeyen hastalar seçildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmamızda 1. grubu koruyucu içermeyen brimonidine tartarat %0,15 kullanan, 2. grubu koruyucu olarak purite içeren brimonidine tartarat %0,15 kullanan hastalar oluşturmaktadır.

Hastaların oküler yüzeyleri kornea ve konjonktival boyanma skoru (Oxford Skalası), gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ), Oküler yüzey hastalık indeksi 2 (OY-Hİ), göz içi basınçları, gözyaşı menisküs yüksekliği tedavi öncesi ve tedavi başladıktan sonra en az 6 aylık takip sonrası değerlendirildi. Çalışmaya Oxford skalası için 0 ve 1 derece, GYKZ için 10 saniye üstü, OYHİ için 16'nın altı, menisküs yüksekliği için 300 mikrometre üstü olan hastalar dahil edildi (18-21). OHYİ 2 ve Oxford skoru sırasıyla tablo 1 ve resim 1 ile sunulmaktadır.

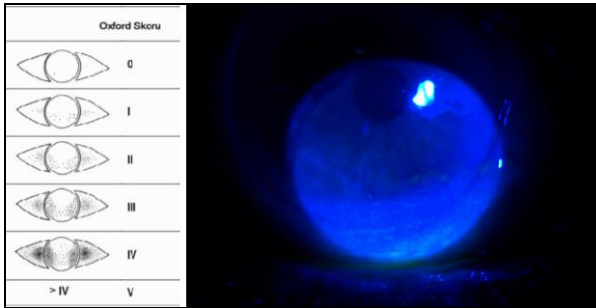
Tablo 1. OYHİ 2 anketi.

A) Geçtiğimiz hafta süresince aşağıdaki durumlarla karşılaştınız mı?						
	Her zaman	Çoğu zaman	Ara Sıra	Bazen	Hiç	
1. Gözde ışığa karşı hassasiyet	4	3	2	1	0	
2. Gözde yabancı cisim batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözde acıma ya da duyarlılık	4	3	2	1	0	
4. Görmede bulanıklık	4	3	2	1	0	
5. Görmede zayıflık	4	3	2	1	0	
B) Geçtiğimiz hafta süresince aşağıdaki durumlar sırasında, hiç gözleriniz sizi kısıtladı mı?						
	Her zaman	Çoğu zaman	Ara Sıra	Bazen	Hiç	Geçersiz
6. Okurken	4	3	2	1	0	Okuma bilmiyor
7. Gece araba kullanırken	4	3	2	1	0	Araç kullanamıyor
8. Bilgisayar karşısında çalışırken	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanamıyor
9. Televizyon izlerken	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
C) Geçtiğimiz hafta süresince takip eden koşullarda gözlerinizde hiç rahatsızlık hissettiniz mi?						
	Her zaman	Çoğu zaman	Ara Sıra	Bazen	Hiç	Geçersiz
10. Rüzgarlı havada	4	3	2	1	0	Bu ortamda bulunmamiş
11. Düşük nemli-kuru ortamda	4	3	2	1	0	Bu ortamda bulunmamiş
12. Klimalı alanda	4	3	2	1	0	Bu ortamda bulunmamiş

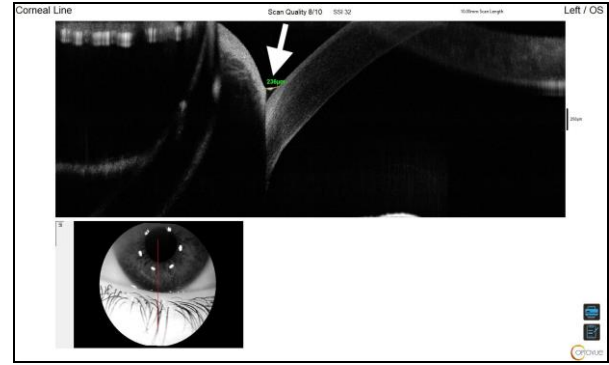
D= A+B+C puanından hesaplanmaktadır.

Herhangi bir oküler yüzey hastalığı tespit edilen hastalar, önceden oküler yüzey hastalığı öyküsü olanlar, oküler cerrahi öyküsü olanlar, sistemik hastalık öyküsü olanlar ve glokom tedavisi için birden çok ilaca ihtiyaç duyulan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Kornea ve konjonktiva boyanma skoru değerlendirilmesi için çeşitli metotlar mevcut olup biz Oxford skalası kullanmayı tercih ettik. Skalaya göre boyanma yoğunluğu hiç boyanma olmamasına göre sıfır dereceden başlar ve tüm yüzeyin diffüz boyanması ise beşinci derece olup dereceler boyanan yüzey alanıyla orantılı olarak yükselmektedir (Resim 1).

**Resim 1.** Oxford skoru şablonu ve skorlamaya göre oküler yüzey boyanması örneği.

GYKZ, ölçümü için koruyucusuz florosein damlatıldıktan sonra kobalt mavi filtresi ile göz yüzeyinde gözyaşı bütünlüğünün bozulduğu (gözyaşının kırıldığı) ilk siyah alanın kaçınıcı saniyede oluştuğu ölçülüp kaydedildi. OCT ile de gözyaşı menisküsünü objektif olarak ölçmek mümkündür ve hastalarımızda ön segment Optuue Solix OCT cihazı ile OCT fotoğraflaması üzerinden menisküs yüksekliği ölçüldü (Resim 2).

**Resim 2.** OCT ile gözyaşı menisküs yüksekliği ölçümü (Beyaz ok ile belirtilmiştir).

Son olarak hastalara kuru göz için standart bir hikâye alabilmek için OYHİ 2 anketi uygulandı (22).

Çalışmanın istatistiksel analizinde “SPSS Statistics Client Mac OS 25.0” bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin yanında veriler grupların kendi içlerinde öncesi ve sonrası karşılaştırmak amaçlı Wilcoxon testiyle ve gruplar arasında ise Mann Whitney U testi ile analiz edildi.

BULGULAR

Ortalama yaş toplamda 57.21±9.29, birinci grupta 57.8±8.2, ikinci grupta 58.45±11.5 yıl olarak hesaplandı. Ortalama GİB tedavi öncesi ilk grupta 21.30±1.72 ve ikinci grupta 20.70±1.69 mm Hg, altıncı ayda ise ilk grupta 16.35±0.88, ikinci grupta 15.75±1.65 mm Hg olarak ölçüldü. Altıncı ayda birinci grupta hastaların ortalama GİB değerlerinde %23,2 düşüş izlenirken ikinci grupta %23,9 düşüş izlendi. OYHİ skorları tedavi öncesi birinci grupta 15.39±8.17, ikinci grupta 15.41±8.12 olarak tespit edildi. Altıncı ayın sonunda OYHİ skorları birinci ve ikinci grupta sırasıyla ortalama 28.93±8.97 ve 35.05±16.05 idi. GYKZ tedavi öncesi birinci grupta ortalama 18.60±3.69, tedavi sonrası 13.25±2.38, ikinci grupta tedavi öncesi 18.65±3.64, tedavi sonrası 11.45±4.08 saniye olarak ölçüldü.

Oxford skalasına göre oküler yüzey boyanması skoru tedavi öncesi birinci grupta ortalama 0.20 ± 0.25 (0-1, ortanca 0) iken, tedavi sonrası altıncı ayda 0.20 ± 0.41 (0-2, ortanca 0) idi. Aynı değer tedavi öncesi ikinci grupta ortalama 0.18 ± 0.15 (0-1, ortanca 0) iken, tedavi sonrası 6. ayda 0.60 ± 0.68 (0-2, ortanca 1) olarak ölçüldü. Gözyaşı menisküs yüksekliği birinci grupta tedavi öncesi ortalama 320.23 ± 73.94 , tedavi sonrası altıncı ayda 295.24 ± 125.12 idi, ikinci grupta aynı değerler sırasıyla 315.72 ± 85.92 ve 285.75 ± 138.45 mikrometre idi. Tablo 2 ile bu değerler özetlenmiştir.

Tablo 2. Gruplara göre sonuçlar.

	1. Grup		2. Grup	
Göz sayısı	20 göz		20 göz	
Ort. yaş (yıl)	57.8±8.2		58.45±11.5	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
GİB (mm Hg)	21.30±1.72	16.35±0.88	20.70±1.69	15.41±8.12
OYHİ skoru	15.39±8.17	28.93±8.97	15.41±8.12	35.05±16.05
GYKZ (sn)	18.60±3.69	13.25±2.38	18.65±3.64	11.45±4.08
Oxford skalası	0.20±0.25	0.20±0.41	0.18±0.15	0.60±0.68
Menisküs yüksekliği (µm)	320.23±73.94	295.24±125.12	315.72±85.92	285.75±138.45

Her iki ilaçta da tedavi öncesi ve sonrası altıncı ay kontrolleri karşılaştırıldığında, GİB düşüşünde ve oküler yüzey bulgularında istatistiksel olarak anlamlı seviyede farklılık görülürken ($p < 0.05$), iki ilaç altıncı ayda kendi aralarında karşılaştırıldığında konjonktival boyanma dışında diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p < 0.05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde ilaç kullanımına bağlı olarak sistemik yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Göz içi basıncının medikal veya cerrahi ile düşürülmesi glokoma bağlı oluşan optik sinir hasarını engellemeye önemli tedavi seçeneğidir (23-25). Glokom hastalarında uzun süreli topikal ilaç kullanımı oküler yüzeyi olumsuz etkileyebilmektedir. Bununla birlikte, topikal ilaçların oküler yüzey üzerine olumsuz etki mekanizmaları halen araştırılmaktadır (26).

Literatürde, topikal antiglokamatöz ilaçların oküler yüzey sağlığı üzerine farklı düzeylerde etkileri olduğu bildirilmiş olmakla beraber; koruyucu içermeyen ilaçlar, önceden sunulan ilaçlara kıyasla daha az yan etkiye sahip olduğu görülmüştür (27-30).

Diğer koruyuculara göre, purite taramalı elektron mikroskopu ile belirlendiği üzere, göz için minimum düzeyde toksiktir. 39 tavşan üzerine yapılan bir çalışmada, purite ile beraber koruyucu olarak polikuad ve sodyum perborat karşılaştırılmış, bu çalışmada korneal epitel hasarının boyutu sırasıyla polikuad, sodyum perborat ve purite da daha az olduğu bildirilmiştir (31).

Koruyucuların toksik etkilerini en aza indirerek ilaç toleransını iyileştirme girişimleri devam etmektedir. Amaç, koruyucuya toplam maruziyeti azaltmaktır. Başka bir yaklaşım, mevcut ürünleri daha iyi tolere edilen koruyucularla yeniden formüle etmektir. Bu tür bir ürün olan Alphagan-P®'de, Mart 2001'de FDA tarafından onaylanan bir brimonidine tartarat bileşiği, mevcut formülasyonda BAK'ın yerini purite almıştır. Glokom veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda 12 aylık bir klinik karşılaştırma, brimonidine tartarat-purite'in iyi tolere edildiğini ve BAK içeren brimonidine göre anlamlı derecede daha düşük bir alerjik konjonktivit insidansı ve aynı zamanda eşdeğer GİB düşürücü etkinlik sağladığını göstermiştir (32). Bizim çalışmamızda hiçbir olguda alerjik konjonktivit görülmezken, GİB düşürücü etkisi olarak her ne kadar çalışmaya katılan diğer grup koruyucusuz olsa da eşit etkinlik gösterdiği görüldü.

Brimonidin tartaratın kullanımıyla alerjik reaksiyonlar, blefarit, blefarokonjonktivit, konjonktivit, konjonktival foliküller ve hiperemi gibi yan etkiler %10 seviyelerine kadar değişik oranlarda izlenebilir (33). Hastalarımızda bahsedilen bu yan etkilerden hiçbirini görülmedi.

Brimonidin tartarat selektif alfa-2 reseptör antagonistidir. Hem üveal dışı akımını artırarak hem de aköz üretimini azaltarak göz içi basıncını düşürmektedir. Bizim çalışmamızda gruplar içerisinde başlangıç ile 6 ay sonrası GİB'leri arasında anlamlı fark vardı (ilk grup ve ikinci grup için $p < 0,01$). Purite içeren ve koruyucusuz her iki grup arasında her iki sürede GİB düşüşü açısından anlamlı fark yoktu ($p = 0,35$).

OYHİ oküler yüzey hastalığında kullanılan yaygın bir skorlama sistemidir. Bu skorlamada oküler rahatsızlık, okuma, televizyon izleme esnasında yaşadığı problemler, bulanık görme, ışık hassasiyeti gibi birçok semptom ele alınmaktadır. Bu ele alınan semptomlara göre bir puanlama yapılmaktadır. Koruyucu içeren ve koruyucusuz travoprost ile yapılan bir çalışmada koruyucusuz olguların OYHİ skorunun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak biz grupları kendi aralarında karşılaştırdığımızda OYHİ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,567$). Bunun sebebi olarak purite'in gözde dönüştüğü bileşenlerinin BAK kadar toksik olmamasından ötürü olabileceğini düşünmekteyiz (34).

Oxford skoru kornea ve konjonktivanın florosein damlayla boyanma derecesine göre değerlendirilen bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminin puanlaması 0 ile 5 arasında değerler almaktadır. Glokom tedavisi alan ve oküler yüzeyin değerlendirildiği bir çalışmada Oxford skorunun topikal antiglokamatöz kullananlardan belirgin olarak medikasyon almayanlara göre yüksek olduğu bildirilmiştir (35). Çalışmamızda her iki grubunda başlangıçtaki Oxford skorunu karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p = 0,567$). Her iki grubun 6 ay sonraki skorunda ise birinci grubun istatistiksel olarak ikinci gruptan daha düşük skora sahip olduğunu tespit ettik ($p = 0,026$). Bunun birinci grupta az olmasının sebebinin purite'in

kornea ve konjonktivada azda olsa oluşturduğu enflamasyona ikincil geliştiğini düşünmekteyiz.

Gözyaşı menisküs yüksekliği ölçümü uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Ön segment OCT'si ile gözyaşı menisküsü hızlı, kolay, noninvazif olarak değerlendirilebilir. Yapılan bir çalışmada alt kapak gözyaşı menisküs yüksekliği kuru gözde $211,70 \pm 71,23 \mu\text{m}$, sağlıklı gözde $300,50 \pm 142,03 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bildirilmiştir (36). Çalışmamızda ise iki grup arasında altıncı ayda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,76$).

Göz damlalarındaki birçok koruyucu, oküler yüzeyde histopatolojik, enflamatuvar ve toksik değişikliklere neden olur. Daha az zararlı koruyucu içeren veya daha düşük konsantrasyonlarda koruyucu içeren göz damlalarını seçmek hasta için faydalı olabilir. Purite kullanımını sonucu oluşabilen oküler yüzey bozukluğu her ne kadar BAK ve diğer koruyuculara göre daha az görülse de bazı hastalarda ciddi rahatsızlıklara neden olup ilaca devam konusunda problem yaratabilmektedir. Özellikle oküler yüzey hastalığı bulunan hastalarda koruyucusuz ilaçlar tercih edilmelidir (37). Çalışmamızda iki grup arasında altıncı ayda sadece Oxford skalasıyla boyanmada farklılık görülmektedir. Bütün parametrelerde her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da oküler yüzey bulgularının birinci grupta daha iyi olduğu görülmüştür. Bu verilerden yola çıkarak purite içeren ile koruyucusuz brimonidine tartarat arasında konjonktival boyanma dışında önemli bir fark olmamasına rağmen özellikle çoklu ilaç kullanan hastalardan veya oküler yüzeyi problemlili olanlarda koruyucusuz ilacın seçilmesi oküler rahatsızlık hissini azaltabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları az sayıda vaka olması, 6 aylık takip süresi, ilk tedavi seçeneği olarak prostoglandin analoglarının kullanılmaması, şiddetli oküler yüzey bulguları olan hastaların dahil edilmemesidir. Ek olarak maalesef kullanma imkânımızın olmadığı impresyon

sitolojisi ile oküler yüzeyi inceleyemedik. Koruyucu içeren ve içermeyen brimonidine kullanan hastalar üzerinde gelecekte, impresyon sitolojisi ile değerlendirme yapılabilirse bu maddelerin etkilerinin hücresel düzeyde daha doğru gösterebileceğine inanmaktayız. Sonuç olarak çalışmamızda koruyucusuz grupta oküler yüzey bulguları Oxford skorlaması dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasının çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, takip süresinin kısa olması ve yardımcı maddelerdeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Koruyucusuz antiglokomatöz ilacın kullanılması hem hasta uyumsuzluğunu ortadan kaldırabilir hem de ilaç kullanılmamasına bağlı oluşabilecek glokomun progresyonu ve ilaç kullanmama sonucunda cerrahiye ihtiyaç duyan hastaların sayısını azaltabilir. Ek olarak, oküler yüzey hastalığı bulunan glokom hastalarında gerçekleştirilen glokom cerrahisinde, başarısızlık yaşanan olgular oküler yüzey bozukluğu ile ilişkilendirilebilmektedir (38-42). Bu nedenle, glokomlu hastalarda oküler yüzey hastalığının tedavisi ve önlenmesi, oküler morbiditeyi azaltmak ve glokom tedavisinin başarısını artırmak açısından önemlidir.

Sonuç

Koruyucusuz ve purite içeren brimonidine tartaratın göz içi basıncını kontrol altına almada benzer etkinlikte olduğu görülmüş olup, oküler yüzey bulgular açısından sadece yüzey boyanmasında farklılık izlenmiştir. Koruyucusuz formülün ve purite içeren formülün hastalar tarafından iyi tolere edildiği, koruyucusuz formülün oküler yüzey hastalığı bulunan hastalarda ilk planda seçilebilir ve semptomların azalması hastanın tedaviye uyumunu arttırabilir. Ayrıca, glokom cerrahisine ihtiyaç duyan olgularda oküler yüzey problemlerindeki azalmaya bağlı olarak başarı oranı artabilir. Koruyucu içermeyen brimonidine tartarat'ın oküler yüzey ve GİB üzerine etkisini araştıran daha geniş hastaların olduğu ve uzun takip süresi olan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. JAMA - J Am Med Assoc 2014; 311: 1901-11.
- Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol 1996; 80:3 89-93.
- Baudouin C, Pflugfelder SC. Challenges in the clinical measurement of ocular surface disease in glaucoma patients. Clin Ophthalmol 2011; 5: 1575-83.
- McKinnon SJ, Goldberg LD, Peeples P et al. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. Am J Manag Care 2008; 14: 20-27.
- Ntim-Amponsah CT, Amoaku WMK, Ofosu-Amaah S et al. Prevalence of glaucoma in an African population. Eye 2004; 18: 491-7.

6. Budenz DL, Barton K, Whiteside-de Vos J et al. Prevalence of glaucoma in an urban west african population: The tema eye survey. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 651-8.
7. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea* 2004; 23: 490-6.
8. Baudouin C. Short term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 39-42.
9. Yalvaç IS, Gedikoğlu G, Karagöz Y et al. Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73: 246-8.
10. Kuppens E V M J, Jong C A D, Stolwijk T R et al. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 339-42.
11. Fraunfelder F W. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. *Cornea* 2006; 25: 1133-8.
12. Pinheiro R, Panfil C, Schrage N et al. The impact of glaucoma medications on corneal wound healing. *J Glaucoma* 2016; 25: 122-7.
13. Pisella P J, Pouliquen P, Baudouin, C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2020; 86: 418-23.
14. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 1409-25.
15. Ozulken K, Çubuk M Ö, İnan N et al. The comparison of bacterial contamination and antibacterial efficacy of the anti-glaucomatous eyedrops with and without preservatives. *J Glaucoma Cataract* 2020; 15: 118-22.
16. Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23: 47-54.
17. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: An ex vivo and in vivo study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1360-8.
18. Chun Y S, Yoon W B, Gi Kim K et al. I. Objective assessment of corneal staining using digital image analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 7896-903.
19. Grubbs J R, Tolleson-Rinehart S, Huynh K et al. A review of quality of life measures in dry eye questionnaires. *Cornea* 2014; 33: 215-8.
20. Imamura H, Tabuchi H, Nakakura S et al. Usability and reproducibility of tear meniscus values generated via swept-source optical coherence tomography and the slit lamp with a graticule method. *Int Ophthalmol* 2018; 38: 679-86.
21. Abelson MB, Ousler GW3rd, Nally LA et al. Alternative reference values for tear film break up time in normal and dry eye populations. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 1121-5.
22. Jacobi C, Cursiefen C. Ophthalmological complications in Sjogren's syndrome. *Z Rheumatol* 2010; 69: 32-40.
23. Lichter P R. Expectations from clinical trials: Results of the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1371-2.
24. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 701-13.
25. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: Results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1268-79.
26. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM et al. An In vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 725-35.
27. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 341-9.
28. Misiuk-Hojlo M, Pomorska M, Mulak M et al. The RELIEF study: Tolerability and efficacy of preservative-free latanoprost in the treatment of glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 210-5.
29. Li F, Huang W, Zhang X. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2018; 96: 277-84.
30. El Ameen A, Vandermeer G, Khanna RK et al. Objective ocular surface tolerance in patients with glaucoma treated with topical preserved or unpreserved prostaglandin analogues. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 645-53.
31. Lass JH, Mack RJ, Imperia PS et al. An in vitro analysis of aminoglycoside corneal epithelial toxicity. *Curr Eye Res* 1989; 8: 299-304.
32. Katz LJ. Twelve-month evaluation of brimonidine-Purite versus brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2002; 11: 119-26.
33. Fudenberg SJ, Batiste C, Katz LJ. Efficacy, safety, and current applications of brimonidine. *Expert Opin Drug Saf* 2008; 7: 795-9.
34. Katz G, Springs CL, Craven ER et al. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clin Ophthalmol* 2010; 4: 1253-61.

35. Dubrulle P, Labbé A, Brasnu E et al. Influence of treating ocular surface disease on intraocular pressure in glaucoma patients intolerant to their topical treatments: A report of 10 cases. *J Glaucoma* 2018; 27: 1105-11.
36. Soyugelen DG, Gürdal C, Saraç Ö et al. Kuru göz hastalarında optik koherans tomografi ile gözyaşı menisküs parametrelerinin değerlendirilmesi. *Türk Oftalmoloji Derg* 2013; 43: 258-62.
37. Thygesen J. Glaucoma therapy: Preservative-free for all? *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 707-17.
38. Arici MK, Arici DS, Topalkara A et al. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exp Ophthalmol* 2000; 28: 113-7.
39. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: Human and animal studies. *Ophthalmol* 1999; 106: 556-63.
40. Baudouin C, Labbé A, Liang H et al. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29: 312-34.
41. Skalicky SE, Goldberg I, McCluskey P. Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 1-9.
42. Baudouin C. Ocular surface and external filtration surgery: Mutual relationships. *Dev Ophthalmol* 2012; 50: 64-78.