

# Primer Açık Açılı Glokom ve Oküler Hipertansiyon Olgularında Topikal Latanoprost'un Retrobulber Kan Akımı Üzerine Etkisi<sup>1</sup>

## THE EFFECT OF TOPICAL LATANOPROST ON RETROBULBAR BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION

Ümit Übeyt İNAN\*, Sıtkı Samet ERMİŞ\*, Aylin YÜCEL\*\*, Faruk ÖZTÜRK\*\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

\*\* Yrd.Doç.Dr., Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD,

\*\*\* Doç.Dr., Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, AFYON

### Özet

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

**Materyel ve Metod:** PAAG veya OH tanısı konan 23 hastada tedavi amacıyla latanoprost % 0,005 (Xalatan) başlandı. Tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonrası üçüncü ayda santral retinal arter, kısa posterior siliyer arterler, oftalmik artere ait renkli Doppler ultrasonografi yapıldı. Tedavi öncesi ve üçüncü ayda Goldman applanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümleri kaydedildi.

**Bulgular:** Üç hastada tedavi sonrası ilk haftada oküler yan etkileri nedeniyle ilaç kesildi. Kalan hastaların hepsinde üçüncü ayın sonunda GİB anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Latanoprost tedavisiyle retrobulber damarlardaki kan akım hızlarında anlamlı tek değişiklik oftalmik arter pik sistolik hızındaki artış olarak gözlemlendi ( $p<0.05$ ). Latanoprost tedavisi sonrası 3. ayda ölçülen diğer kan akım hızı ölçümlerinde bir farklılık bulunmadı.

**Sonuç:** Latanoprost 3 aylık dönem sonunda göz içi basıncını anlamlı olarak düşürmekte, istenmeyen retrobulber hemodinamik değişiklikler oluşturmamakta, ancak retrobulber kan akımını artırmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Latanoprost, GİB, Retrobulber Kan Akımı

T Klin Oftalmoloji 2002, 11:130-133

### Summary

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

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

**Results:** In three patients, latanoprost was discontinued one week after treatment because of ocular side effects. 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 peak systolic velocity in the ophthalmic artery ( $p<0.05$ ). No change in the other blood velocity measurements was observed with latanoprost.

**Conclusion:** Topical latanoprost significantly reduced the intraocular pressure in ocular hypertensive and glaucoma patients without causing significant hemodynamic changes in the retrobulbar vessels.

**Key Words:** Latanoprost, IOP, Retrobulbar Blood Flow

T Klin J Ophthalmol 2002, 11:130-133

Glokomda meydana gelen optik sinir hasarının patogenezi tam anlaşılammıştır. İleri sürülen mekanizmalar arasında en önemli yeri mekanik ve vasküler faktörler tutar. Artmış GİB en önemli risk faktörü olarak yerini korumaktadır. Günümüzdeki

tedavi yöntemleri de medikal veya cerrahi olarak GİB'ni düşürmeye çalışmaktadır. Optik sinir başına giden kan akımının glokomlu hastalarda etkilennmiş olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle GİB'ni düşürmek için kullanılacak ilaçların optik sinir başı

akımını azaltmaması veya artırması ve görme alanını koruması önem kazanmaktadır (1,2).

Glokomda göz içi basıncını düşürmek için en yaygın kullanılan ilaçlar arasında  $\beta$  blokerler gelir.  $\beta$  blokerlerin oküler kan akımı üzerine olan etkileri yaygın olarak araştırılmış ve bunlardan bazısının optik sinir başı kanlanması üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (3-6).

% 0,005 latanoprost (Xalatan, Pharmacia & Upjohn), glokom tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanmış olan prostaglandin  $F_{2\alpha}$  analogu yeni bir ilaçtır. Latanoprost aköz sıvının uveoskleral yoldan dışa akımını artırarak göziçi basıncını düşürmektedir (1,2,7,8).

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  farklı vasküler etkilere sahip bir ajandır. İlacın konsantrasyonuna bağlı olarak vasokonstriksiyon, vasodilatasyon yapmakta veya hiç etki göstermemektedir. Etkisi, vasküler yatağın özellikleri, damarların boyutu ve canlı türüne göre de değişmektedir (7,8).

Çalışmamızda latanoprostun insan oküler kan akımı üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla primer açık açılı glokom veya oküler hipertansiyon tanısı alan hastalarımızda renkli Doppler ultrasonografi ile retrobulber damarlarda kan akımı hızları ölçüldü.

### Materyel ve Metod

Çalışmaya 17 primer açık açılı glokom (PAAG), 6 oküler hipertansiyon (OH) tanısı konan toplam 23 hasta alındı. PAAG tanısı 21 mmHg 'nın üstünde göz içi basıncı, gonioskopi ile açı muayenesi, stereoskopik optik sinir başı muayenesi ile çanaklaşma saptanması ve görme alanı testleri ile glokomatöz defektlerin saptanması ile kondu. Göziçi basıncı 24 mm Hg'nin üstünde çıkan ancak optik disk çanaklaşması veya görme alanı defekti bulunmayan hastalar OH olarak tanımlandı. Diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon veya kalp rahatsızlığı bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Sekonder glokomlu hastalar, psödoeksfoliatif glokomlu hastalar ve önceden göz ameliyatı geçirmiş hastalar da çalışma dışı tutuldu.

Tüm hastalara onayları alınarak renkli Doppler ultrasonografi (RDU) uygulandıktan sonra % 0.005 latanoprost damla günde bir kez akşamları kullanılmak üzere başlandı. Retrobulber kan damarlarının akım hızlarının ölçümü, hastaların tek gözünde renkli Doppler ultrasonografi cihazı (ALT-Ultramark 9) ile 5-Mhz lineer transdüser kullanılarak yapıldı. Uygulama sırasında olgular sırtüstü pozisyonunda yatırıldı ve gözlerini kapatarak hareketsiz tutmaları istendi. Göz kapağı üzerine jel sürülerek göz içi basıncını artırmayacak şekilde prob teması sağlandı. Önce gri-skala ultrasonografi ile intraoküler ve retrobulber anatomik oluşumlar gözden geçirildi. Daha sonra RDU ile retrobulber damarlar incelendi. Oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA) ve temporal kısa posterior siliyer arterden (TKPSA) pik sistolik hız (PSV), end diastolik hız (EDV) ve rezidif indeksleri (RI) tespit edildi. Her bir damarın görüntülenmesinde üç ölçümün ortalaması alındı. Sonuçlar istatistiksel olarak nonparametrik Wilcoxon testi ile değerlendirilerek  $p<0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. GIB karşılaştırılması Student t testi ile değerlendirildi ve  $p<0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan 23 hastanın üçü, ilaca bağlı alerjik semptomlar (konjonktival hiperemi, yanma ve sulanma) ve baş ağrısı nedeniyle ilaç değiştirildiği için çalışmadan çıkarıldı. On dört PAAG, altı OH tanısı konan yirmi hastanın on ikisi kadın sekizi erkek hastaydı. Hastaların yaşları 48-64 arasındaydı (ortalama 61.12). Hastalarda ilk tanı konduğunda ölçülen GIB, 21 mmHg ile 28 mm Hg arasında (ortalama 23 mmHg) değişmekteydi.

Xalatan 'ın günde bir kez akşamları damlatılmak suretiyle 3 aylık takip sonunda göz içi basıncını ilk ölçümlerle kıyaslandığında anlamlı olarak düşürdüğü görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 1).

Oftalmik arter, santral retinal arter ve kısa posterior siliyer arterin kan akım hızları ve rezidif indeksleri Tablo 2'de görülmektedir. Oftalmik arter pik sistolik hızında 3 aylık tedavi sonrası anlamlı bir artış bulunurken ( $p<0.05$ ), diğer ölçümlerde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 1.** Hastalardaki tedavi öncesi ve sonrası GİB değerleri

	N	Yaş	GİB (mmHg)	
			Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Olgular	20	61.12±9.14	23.00±1.82	16.81±1.32*

\* p&lt; 0.05

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve sonrası retrobulber kan akım hızları ve rezidivite indeksi

Parametreler	Tedavi Öncesi Ortalama+ Standart Sapma	3 ay sonra Ortalama+ Standart Sapma
<b>Oftalmik Arter</b>		
Pik Sistolik Hız (cm/sn)	44.47±19.25	54.41±16.03*
End diastolik Hız (cm/sn)	14.32±7.23	15.75±7.29
Rezidivite İndeksi	0.67±0.06	0.71±0.06
<b>Temporal Kısa Posterior Siliyer Arter</b>		
Pik Sistolik Hız (cm/sn)	25.07±10.36	24.86±11.42
End diastolik Hız (cm/sn)	9.62±4.21	10.18±4.80
Rezidivite İndeksi	0.60±0.06	0.57±0.07
<b>Santral Retinal Arter</b>		
Pik Sistolik Hız (cm/sn)	21.37±4.64	20.69±4.62
End diastolik Hız (cm/sn)	7.93±2.73	8.13±2.00
Rezidivite İndeksi	0.62±0.07	0.61±0.07

\*p&lt;0.05

## Tartışma

Bir optik sinir hastalığı olan glokomun halen en önemli risk faktörü artmış göziçi basıncı olmakla birlikte son yıllarda optik sinirin beslenmesi ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Glokom tedavisinde kullanılacak ilaçların göz içi basıncını düşürmesi yanında optik sinir kan akımını artırarak nöron korunması sağlaması özelliği önem kazanmıştır. Glokomlu bazı hastalarda optik sinir başı kan akımındaki bozulmanın mevcut patolojiye katkıda bulunduğu ve progresyona neden olduğu iddia edilmiştir. Glokomun vasküler hastalıklarda ve kan basıncı dalgalanması olan hastalarda yaygın olduğu bildirilmiştir (9). Bazı epidemiyolojik çalışmalar oküler kan akımının düşük olduğu insanlarda glokom insidansının daha yüksek olduğunu göstermektedir (10). Lazer Doppler flovmetri ile

de glokomlu hastalarda optik sinir başı kan akımının daha düşük olduğu gösterilmiştir (11). Dolayısıyla glokom tedavisinde kullanılacak ilaçların göz içi basıncını düşürmesi yanında optik sinir dolaşımını olumsuz etkilememesi gerekir. Vasküler teori glokomda oküler kan akımı ile glokomatöz bulgular arasındaki ilişkiyi açıklar. Hemodinamik faktörler ile glokom arasında önemli bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (3-7).

Latanoprost (13,14-dihydro-17phenyl-18,19,20-trinor-prostaglandin F<sub>2α</sub>-isopropyl ester) göz damlası selektif bir prostaglandin F reseptör agonisti olup son yıllarda glokom tedavisinde kullanılmaktadır (1,12-14). Prostaglandinler kan akımının lokal regülasyonunda önemli etkilere sahiptirler. PGI<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> gibi bazı prostaglandinler bazı türlerde potent vazodilatatör iken, PGF<sub>2</sub> genellikle arterleri daraltır. PGF<sub>2</sub> bazı türlerde damarlarda vazodilatasyona neden olabilir ve kan akımını artırabilir. PGF<sub>2</sub>'nin sığır retina arterleri ve kedi oftalmik arterinde vazokonstrüksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Öte yandan tavşan ve maymunlarda PGF<sub>2</sub> analogu latanoprost damla uygulaması sonrası gözün arka segment kan akımında bir değişiklik bulunmamıştır. Bu nedenle latanoprostun, optik sinirin beslenmesinden sorumlu retrobulber damarlarda kan akımına etkisi kesin değildir (15-17).

Retrobulber kan damarlarındaki akım hızı ve rezidif indekslerinin kantitatif ölçümlerinin ilaçların kan akımları üzerindeki etkilerini değerlendirmede faydalı olduğu bulunmuştur. Renkli Doppler görüntüleme, oftalmik arter, santral retinal arter ve posterior siliyer arterlerdeki akım hızı ve rezidif indekslerinin objektif olarak ölçülmesini mümkün kılmaktadır (18).

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçların oküler kan akımı üzerindeki etkileri nöroproteksiyon teorisi açısından önemli kabul edilmektedir. Harris ilk çalışmalarında betaksalolon posterior siliyer arterler dahil retrobulber damarların rezistif indeksinde azalmaya neden olduğunu göstermekle beraber sonraki çalışmalarında santral retinal arter ve oftalmik arter akış hızları üzerinde betaksalolon önemli bir etkisi olmadığını bulmuştur (5,19). Topikal dorzolamid tedavisi retrobulber kan da-

marları akım hızlarında önemli bir değişiklik oluş-turmamıştır (19).

Çalışmamızda topikal latanoprost'un GİB'nı anlamlı derecede azalttığı ve oftalmik arter pik sistolik hızını artırdığı gözlemlendi. Oftalmik arter dışındaki retrobulber damar kan akım hızları ve rezidif indekslerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

#### 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. Evans DW, Harris A, Cantor LB. Primary open-angle glaucoma patients characterized by ocular vasospasm demonstrate a different ocular vascular response to timolol versus betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999; 15(6):479-87.
4. Morsman-CD, Bosen-ME, Lusky-M; Weinreb-RN. The effect of topical beta-adrenoceptor blocking agents on pulsatile ocular blood flow. *Eye* 1995; 9(3):344-7.
5. Harris-A, Spaeth-GL, Sergott-RC, Katz-LJ, Cantor-LB, Martin-BJ. Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 120(2):168-75.
6. Turacli ME, Ozden RG, Gurses MA. The effect of betaxolol on ocular blood flow and visual fields in patients with normotension glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8(2):62-6.
7. Vetrugno M, Cantatore F, Gigante G, Cardia L. Latanoprost 0.005% in POAG: effects on IOP and ocular blood flow. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76:40-1.
8. Stjernschantz J, Selen G, Astin M, Karlsson M, Resul B. Effect of Latanoprost on regional blood flow and capillary permeability in the Monkey eye. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:1363-7.
9. Camras CB. Clinical applications of  $\alpha_2$ -adrenergic agonist in ophthalmology. *J Glaucoma* 1995; 4(Suppl 1):30-5.
10. Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Gouglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma: The nocturnal dip. *Ophthalmology* 1995; 102:61-9.
11. Marcello TN, Peter H, Stephan MD, Nicolea MT, Hnik P, Drance SM. Scanning laser Doppler flowmeter study of retinal and optic disk blood flow in glaucomatous patients. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:775-83.
12. Greve EL, Rulo AH, Drance SM, Crichton AC, Mills RP, Hoyng PFJ. Reduced intraocular pressure and increased ocular perfusion pressure in normal tension glaucoma: A review of short-term studies with three dose regimes of latanoprost treatment. *Surv Ophthalmol* 1997; 41 [Supp 2]: 89-92.
13. Kjellgren D, Douglas G, Mikelberg FS, Drance SM, Alm A. The short time effect of latanoprost on the intraocular pressure in normal pressure glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995; 73:233-6.
14. Nicolea MT, Walman BE, Buckley AR, Drance SM. Various Glaucomatous optic nerve appearances. A color Doppler imaging study of retrobulbar circulation. *Ophthalmology* 1996; 103:1670-9.
15. Nicolea MT, Buckley AR, Walman BE, Drance SM. A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of retrobulbar vessels. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:784-9.
16. Menage MJ, McKibbin M. The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Eye* 1999; 13:31-4.
17. 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.
18. Kaiser HJ, Schoetzau A, Stümpfig 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.
19. Harris A, Arend O, Chung HS, Kagemann L, Cantor L, Martin B. A comparative study of betaxolol and dorzolamide effect on ocular circulation in normal-tension glaucoma patients. *Ophthalmology* 2000; 107:430-4.

**Geliş Tarihi:** 19.07.2001

**Yazışma Adresi:** Dr. Ümit Übeyt İNAN

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları AD, 03200, AFYON

\*XIII. Avrupa Oftalmoloji Kongresi (SOE), 3-7 Haziran 2001, İstanbul'da poster olarak sunulmuştur.