



Tavşanlarda Bazı Antiglokomatöz İlaçların Göz İçi Basıncı Üzerine Etkileri*

Zafer DOĞAN¹, Murat KİBAR^{1,2}

¹Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

²Kırgızistan Türkiye Manas Üniversitesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Bishkek-KIRGIZİSTAN

Özet: Bu çalışmada, sağlıklı tavşanlara topikal olarak uygulanan travoprost, timolol ve travoprost/timolol kombinasyonunun göz içi basıncı (GİB) üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışma materyalini 42 adet sağlıklı Yeni Zelanda ırkı tavşan oluşturdu. Çalışma materyalini oluşturan tavşanlar üç gruba ayrıldı. Grup 1'de travoprost, Grup 2'de timolol ve Grup 3'de travoprost/timolol kombinasyonu topikal olarak uygulandı. Tüm gruplarda sağ gözler deney grubu olarak belirlendi ve ilaç uygulaması yapıldı. Travoprost ve travoprost/timolol gruplarına günde bir defa saat 08:00'de, timolol grubuna ise günde iki defa 08:00 ve 20:00'de olmak üzere altı gün boyunca ilaç uygulamasına devam edildi. Uygulama döneminde GİB ölçümleri rebound tonometre kullanılarak saat 08:00, 10:00, 14:00 ve 20:00'de olmak üzere günde dört defa tekrarlandı. Aynı şekilde GİB değerleri uygulama öncesi üç gün ve ilaç uygulaması bittikten sonraki üç gün boyunca aynı saatlerde ölçüldü. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının GİB'e olan etkileri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Sonuç olarak travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tavşanlarda GİB'e etkilerinin benzer olduğu, travoprost ve travoprost/timolol gruplarının timolole kıyasla daha uzun süre GİB düşüşü sağladığı, timololün ise diğer iki gruba göre daha hızlı bir GİB düşüşü gerçekleştirdiği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Glukom, göz içi basıncı, tavşan, timolol, travoprost

Effects of Some Topical Antiglaucomatous Drugs on Intraocular Pressure in Rabbits

Summary: To purpose of this study was to compare the effects of travoprost, timolol and travoprost/timolol combination on the intraocular pressure (IOP) of healthy rabbits. Forty two healthy New Zealand white rabbits were randomly divided into three groups to receive: travoprost (Group 1), timolol (Group 2), and combination of travoprost/timolol (Group 3). In all groups, the right eye was detected as the experimental group and drugs were instilled. Travoprost and travoprost/timolol was applied topically once a day at 8_{AM} whilst, timolol was given twice a day at 8_{AM} and 8_{PM} for six days. The IOP measurements were performed by using rebound tonometer at 8_{AM}, 10_{AM}, 2_{PM} and 8_{PM} during the six day treatment, three days before and three days after the treatment. There were no significant differences between the effects of travoprost, timolol and travoprost/timolol combination on IOP. As a result, the effects of travoprost, timolol and travoprost/timolol combination were similar in all groups, travoprost and travoprost/timolol groups provided longer IOP drop compared to timolol, timolol group exhibited a more rapid IOP drop than the other two groups.

Key Words: Glaucoma, intraocular pressure, rabbit, timolol, travoprost

Giriş

Glokum basit olarak göz içi basıncının (GİB) patolojik bir şekilde artması olarak tanımlanmaktadır (1, 28). Artan göz içi basıncının optik sinir başına ve retinal gangliyon hücrelerine zarar vermesi sonucu görme kaybı veya kalıcı körlük şekillenmektedir (22, 28).

Glokum tam olarak tedavi edilemeyen ancak erken teşhis edilebildiğinde kontrol altına alınabilen bir göz hastalığıdır. Bu nedenle erken teşhisi, prognoz açısından önemlidir (31). Hastalığın teşhisinde GİB ölçümü önemli bir yere sahiptir (22). Göz içi basıncının ölçümüne tonometri denir (1). Tonometrinin çalışma tekniği göze uygulanan bir kuvvete karşı gözün ortaya koyduğu direncin değerlendirilmesidir (13). GİB ölçümü palpasyon, indentasyon (çökertme) veya aplanasyon (düzleştirme) yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilebilir. Rebound tonometre (Tonovet) veteriner oftalmolojide tanı amacıyla en son üretilen ve yayılmaya başlayan aplanasyon tonometresidir. GİB'i orijinal bir yöntem olan etki-çarpma metoduna göre ölçer

Geliş Tarihi / Submission Date : 09.10.2014

Kabul Tarihi / Accepted Date : 27.10.2014

* Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSD-12-3966 nolu proje kodu ile desteklenen "Tavşanlarda Antiglokomatöz İlaçların Göz İçi Basıncı ve Orbital Kan Akımı Üzerine Etkilerinin Araştırılması" adlı doktora tezinden özetlenmiştir.

(24). Rebound tonometre kullanılarak rodentlerde, tavşanlarda, yırtıcı kuşlarda, kedilerde, köpeklerde, atlarda, maymunlarda ve insanlarda güvenli ve tekrarlanabilir GİB ölçümlerinin yapılabildiği gösterilmiştir (12, 14, 20, 21, 35, 36, 37).

Glokomda semptomların en belirgin olduğu dönem genelde hastalığın son evresidir. Ancak bu aşamaya gelen hastalarda görüş kaybı çoktan şekillenmiştir (22). Tanı konulduktan sonra acilen GİB normal sınırlarına düşürülmelidir. Bu amaçla ilk olarak medikal tedaviye başvurulur. Medikal tedaviden yanıt alınmadığı durumlarda ise lazer veya cerrahi müdahale yöntemleri uygulanmaktadır (31). Medikal tedavi amacıyla çok çeşitli preparatlar geliştirilmiştir. Bu ilaçlardan beta blokörler, hümör aközün üretimini azaltmakta, prostaglandin analogları ise aközün drenajını artırarak GİB'de düşüş meydana getirmektedir (2, 4). Tek başına kullanılan prostaglandin analogları veya β -blokörlerin GİB'i düşürmede yetersiz kaldığı durumlarda ise bu ilaçların kombinasyonlarından faydalanılmaktadır (16).

Antiglokomatöz ilaçlardan β -blokörler, üzerinde en fazla araştırma yapılan ilaç grubudur. Bu grupta yer alan ilaçlar; timolol, betaksolol, levobunolol, optipropanol ve metipranolol olarak sayılabilir (31). Bunlar içerisinde en yaygın kullanılanı timololdür (33). Betaksolol (%0.5) β -1 reseptör antagonisti, timolol (%0.25-0.5) ve levobunolol (%0.5) hem β -1 hem de β -2 reseptör antagonisti, metipranolol ise non-selektiftir (11). Timolol maleat, siliyer cisimde yer alan β -adrenerjik reseptörlerin blokajını sağlayarak hümör aközün üretimini azaltarak etkisini göstermektedir (18). Hayvan türlerine göre hipotansif etkileri değişim gösterebilir. En belirgin yan etkileri ise bradikardidir (6).

Travoprost, prostoglandin $F_{2\alpha}$ analogudur (8). Ön ilaç olarak üretilen travoprost, göze damlatılmasının ardından korneal esteraz enzimleri tarafından asit formuna dönüştürülerek aktif hale getirilir. Oluşan aktif moleküller ise siliyer kasların üzerinde bulunan FP reseptörleri etkileyerek siliyer kasların gevşemesine ve üveoskleral drenajın artmasına neden olurlar. Yapılan klinik çalışmalar sonucu en etkin ve güvenli doz yoğunluğunun %0.004'lük solüsyon olduğu saptanmıştır (4).

Göz içi basıncı ve optik sinir değişimleri çok fazla artmamış hastalarda tek bir hipotansif ajanla tedaviye başlanması tavsiye edilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar hastaların %50'sinde çeşitli sebeplerle çoklu tedaviye ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Çoklu tedavide ilaçlar ayrı preparatlar halinde uygulanabileceği gibi birden fazla ilacın bir arada bulunduğu kombinasyonlardan da faydalanılabilmektedir (9, 10, 17, 34). Kombinasyon preparatların kullanılmasının bazı avantajları ön plana çıkmaktadır. Bunlar; hasta uyumunun daha

kolay olması, kullanım rahatlığı, daha ekonomik olması, daha az koruyucu maddeye maruz kalınması olarak açıklanmaktadır (10, 26, 34).

Sunulan bu çalışmada normotansif tavşanlarda topikal olarak uygulanan travoprost, timolol ve travoprost/timolol kombinasyonunun GİB'e olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)'nde yürütülen bu çalışma Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 11.01.2012 tarih ve 12/01 sayılı izni ile gerçekleştirildi. Çalışma materyalini, DEKAM'dan temin edilen ortalama 2 ± 0.60 kg ağırlıklarında, 1 yaşlı, klinik ve oftalmolojik muayeneleri sonucu sağlıklı oldukları belirlenen 42 adet, erkek Yeni Zellanda ırkı tavşan oluşturdu. Rutin göz muayenesi sırasında herhangi bir oküler rahatsızlığı bulunmayan, göz içi basınçları normal sınırlarda bulunan (normotansif) ve iki gözü arasında 5 mm/Hg'dan fazla basınç farkı olmayan hayvanlar çalışmaya dahil edildi.

Hayvanların bakım ve beslenmesi DEKAM bünyesinde *ad libitum* olarak gerçekleştirildi. Ayrıca hayvanlar 12 saat gece 12 saat gündüz olacak şekilde standart bir ortamda tutuldu.

Çalışmanın deneysel aşaması birbirini izleyen üç (uygulama öncesi), altı (uygulama sırası), ve üç (uygulama sonrası) günden oluşan üç ayrı dönemde gerçekleştirildi. İlk dönem uygulama öncesi standart göz içi basıncını belirlemek amacıyla yapıldı. İkinci dönem süresince ilaçlar uygulandı ve GİB üzerine etkileri gözlemlendi. Üçüncü dönemde ise ilaç uygulaması bittikten sonra GİB'lerin uygulama öncesi döneme geliş süreleri izlendi.

Kırk iki tavşan her grupta 14 hayvan olacak şekilde üç farklı gruba ayrıldı. Grup 1'de % 0.004 travoprost (Travatan, Alcon®), Grup 2'de %0.5 timolol maleat (Timosol, Bilim®), ve Grup 3'de %0.004 travoprost/ %0.5 timolol maleat kombinasyonu (Duotrav, Alcon®) topikal olarak uygulandı. Tüm gruplarda sağ gözler deney grubu olarak belirlendi ve ilaç damlatıldı. Uygulama dönemini kapsayan altı günlük süreçte travoprost ve travoprost/timolol kombinasyonu sabah 8:00'de günde bir kere uygulandı. Timolol ise ilacın farmakolojik ve farmakodinamik özellikleri göz önünde bulundurularak 08:00 ve 20:00'de olacak şekilde günde iki kere kullanıldı. Hayvanların başı yere paralel olacak şekilde tutulduktan sonra, üstte kalan gözün konjonktival kesesi içerisine bir damla olacak şekilde ilaçlar damlatıldı ve yaklaşık bir dakika bu pozisyonda bekletildi.

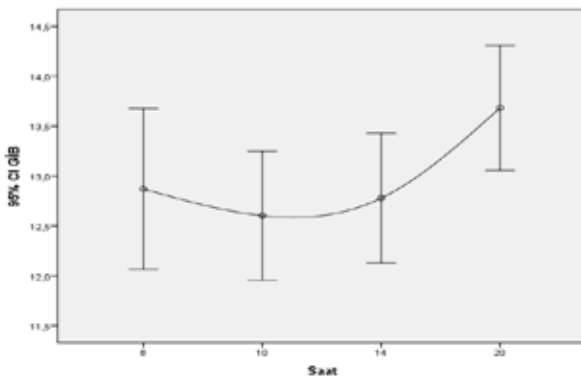
GİB ölçümleri aynı kişi tarafından, aynı tonometre kullanılarak, ilaç uygulanmadan önce, 08:00, 10:00, 14:00 ve 20:00'de olmak üzere günde dört defa tekrarlandı. Çalışmada Tonovet (RBT, İcare VET, Helsinki, Finland) marka rebound tonometre kullanıldı. Cihaz üretici firmanın kullanma talimatına göre kalibre edildi. Çalışma sırasında oluşabilecek çapraz enfeksiyon riskine karşı her uygulamadan sonra prob değiştirildi. Ölçüm öncesi tavşanlara anestezi uygulanmadı. Yardımcı tarafından ölçüme uygun şekilde, gözlerine basınç uygulanmadan tutulan tavşanların gözlerinden beş ölçüm yapılarak ortalamaları alındı.

İlaç grupları arasında göz içi basınçlarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), her ilaç grubunda uygulama öncesi ile sırası karşılaştırmalarda eşleşmiş gruplarda (paired) T testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows 14.01 (Lisans No: 9869264) paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Tavşanların uygulama öncesi (UÖ) üç günü kapsayan dönemde GİB'leri 8:00, 10:00, 14:00 ve 20:00'de ölçülerek sağ gözün günlük ortalama GİB değeri 12.99 ± 2.67 mm/Hg olarak tespit edildi. Bu ölçümler neticesinde GİB'de gün içerisinde minör farklılıklar şekillendiği görüldü. Uygulama öncesinde ilk üç gün alınan GİB'ler saatlere göre değerlendirildiğinde; en düşük GİB'in saat 10:00'da, en yüksek GİB'in ise saat 20:00'de olduğu gözlemlendi. Uygulama öncesi dönemde saatlere göre GİB'in değişim grafiği Şekil 1'de gösterilmiştir. Uygulama öncesi günlerde ölçümlerin yapıldığı saat dilimlerinde, deney grupları arasında sağ gözlerin GİB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 1).

Şekil 1. Uygulama öncesinde saatlere göre GİB değerlerinin error bar grafiği



Uygulama sırasını kapsayan ikinci dönemde ölçülen GİB ortalamaları uygulama öncesi dönem GİB ortalama değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının uygulama döneminde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri birbirleriyle karşılaştırıldı (Tablo 2).

Uygulama döneminde meydana gelen GİB değişimi dikkate alındığında: travoprost grubunda en düşük GİB değerinin 1. gün saat 10:00'da (başlangıç GİB değerine göre %14 azalma), timolol grubunda ise 1. ve 4. gün saat 10:00'da (başlangıç GİB değerine göre %15.3 azalma) gerçekleştiği görüldü. Travoprost/timolol grubunda ise en düşük GİB değerinin uygulamanın üçüncü günü saat 20:00'de %9.7 azalma olarak şekillendiği belirlendi. Bu üç grubun başlangıç değerlerine göre GİB'de meydana getirdiği düşüş karşılaştırıldığında, timolol grubunun saat 10'da diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak daha anlamlı düşüş gerçekleştirdiği görüldü. Uygulama süresince GİB'lerin ölçüldüğü 24 farklı zaman diliminde, ilaç kullanılan deney grupları (her saat diliminde) birbirleriyle karşılaştırıldığında GİB'lerde meydana gelen azalmaların istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi (Tablo 2).

Uygulama süresince deney gruplarının GİB'lerinde meydana gelen değişim değerlendirildiğinde, timolol grubunda GİB'in hızlı bir düşüş gösterdiği ancak saat 10:00'dan sonra tekrar yükselmeye başladığı ve 12 saat sonra başlangıç değerlerinin de üzerine çıktığı görüldü. Travoprost grubunda ise timolol grubuna kıyasla GİB düşüşünün daha yavaş ve düşük miktarda olduğu ancak düşüşün daha uzun süre devam ettiği tespit edildi. Travoprost/timolol grubunun GİB'e olan etkisinin saat 10:00'da timolol grubuna göre daha az, travoprost grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca kombine grupta saat 14:00 ve 20:00'de GİB düşüşünün devam ettiği gözlemlendi. İlaçların saat 20:00'de GİB'de meydana getirdiği düşüş değerlendirildiğinde en fazla azalmayı travoprost/timolol kombinasyonunun gerçekleştirdiği saptandı.

Uygulama sonrasını kapsayan üç günlük dönemde GİB'lerin değişimi değerlendirildiğinde, travoprost ve timolol gruplarında GİB'lerin ikinci gün saat 14:00'te, travoprost/timolol grubunda ise birinci gün saat 10:00'da UÖ dönemdeki değerlerine ulaştığı tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 3).

Tablo 1. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının uygulama öncesi (UÖ) dönemde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz)

| Grup | 1.Gün | | | | 2.Gün | | | | 3.Gün | | | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 |
| Travoprost | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 12.57±0.86 | 12.86±0.88 | 12.36±0.78 | 14.14±0.78 | 13.14±0.99 | 11.86±0.76 | 12.71±0.81 | 13.00±0.66 | 12.21±0.66 | 12.00±0.76 | 12.21±0.60 | 13.36±0.52 |
| Timolol | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 13.07±0.83 | 13.29±0.75 | 12.64±0.69 | 13.79±1.13 | 12.71±1.05 | 11.64±0.41 | 12.64±0.59 | 13.29±0.47 | 12.79±0.67 | 13.29±0.52 | 13.29±0.55 | 13.64±0.61 |
| Travoprost/Timolol | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 13.14±0.99 | 12.21±0.72 | 12.79±0.81 | 14.14±0.69 | 12.93±0.78 | 13.14±0.39 | 13.79±0.66 | 14.14±0.68 | 13.14±0.51 | 13.21±0.56 | 12.79±0.55 | 13.79±0.49 |
| İstatistik önem kontrolü (ANOVA) | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 |

\bar{X} = ortalama, $S_{\bar{X}}$ = standart hata

Tablo 2. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının uygulama döneminde (UD) farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz)

| Grup | 1.Gün | | | | 2.Gün | | | | 3.Gün | | | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 |
| Travoprost | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 12.57±0.67 | 10.50±0.76 | 11.71±0.45 | 11.86±0.56 | 12.36±0.62 | 12.86±0.74 | 12.21±0.71 | 13.86±0.72 | 12.86±0.85 | 11.50±0.57 | 11.79±0.73 | 13.64±0.75 |
| Timolol | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 12.21±0.53 | 10.71±0.54 | 12.79±0.59 | 13.43±0.44 | 13.07±0.68 | 12.14±0.46 | 11.86±0.52 | 13.64±0.78 | 12.57±0.67 | 11.64±0.43 | 12.64±0.63 | 13.93±0.65 |
| Travoprost/Timolol | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 13.79±0.71 | 12.29±0.65 | 12.21±0.58 | 13.14±0.54 | 13.36±0.52 | 12.00±0.58 | 13.00±0.54 | 12.93±0.54 | 13.79±0.66 | 12.86±0.71 | 12.93±0.54 | 12.71±0.60 |
| İstatistik önem kontrolü (ANOVA) | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 |

6.Gün

5.Gün

4.Gün

| Grup | 4.Gün | | | | 5.Gün | | | | 6.Gün | | | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 |
| Travoprost | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 11.71±0.56 | 11.64±0.75 | 12.93±0.74 | 13.79±0.49 | 12.71±0.74 | 12.57±0.61 | 12.21±0.42 | 12.71±0.73 | 12.79±0.74 | 11.86±0.73 | 13.57±0.68 | 12.57±1.03 |
| Timolol | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 12.57±0.70 | 10.71±0.59 | 12.86±0.46 | 14.07±0.55 | 13.21±0.41 | 11.36±0.44 | 12.71±0.47 | 14.07±0.54 | 12.93±0.53 | 11.43±0.31 | 13.14±0.61 | 13.79±0.69 |
| Travoprost/Timolol | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ | 12.57±0.51 | 12.36±0.57 | 13.86±0.65 | 13.50±0.44 | 12.71±0.44 | 12.07±0.44 | 13.50±0.34 | 13.36±0.41 | 13.57±0.52 | 12.36±0.43 | 13.71±0.35 | 13.36±0.60 |
| İstatistik önem kontrolü (ANOVA) | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 |

\bar{X} = ortalama, $S_{\bar{X}}$ = standart hata

Tablo 3. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının uygulama sonrası (US) dönemde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri ve istatistiksel önem kontrolleri (sağ göz)

| Grup | 1.Gün | | | | 2.Gün | | | | 3.Gün | | | |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 | 08:00 | 10:00 | 14:00 | 20:00 |
| Travoprost | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ | 12.36±0.53 | 11.86±0.71 | 12.64±0.71 | 12.93±0.50 | 11.79±0.60 | 12.57±0.82 | 12.86±0.59 | 13.43±0.59 | 12.07±0.65 | 11.86±0.70 | 13.36±0.46 | 13.64±0.58 |
| Timolol | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ | 12.64±0.53 | 11.86±0.62 | 12.50±0.62 | 13.29±0.41 | 13.00±0.58 | 12.64±0.52 | 12.50±0.48 | 13.50±0.47 | 12.29±0.51 | 12.43±0.58 | 13.57±0.40 | 13.43±0.47 |
| Travoprost/Timolol | | | | | | | | | | | | |
| $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ | 12.93±0.41 | 13.79±0.54 | 13.29±0.60 | 14.29±0.41 | 13.36±0.63 | 13.29±0.55 | 14.00±0.47 | 13.71±0.60 | 13.29±0.45 | 12.57±0.55 | 12.71±0.47 | 14.00±0.39 |
| İstatistik önem kontrolü (ANOVA) | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 | P>0.05 |

\bar{X} = ortalama, $S_{\bar{x}}$ = standart hata

Tartışma ve Sonuç

Glokomlu hastalarda ilk olarak hastanın genel durumu ve gözün sistematik bir muayenesi yapılmalı ve uygun bir ilaçla tedaviye başlanmalıdır. Klinik semptomlar göstermeden GİB artışı fark edilirse medikal tedavi çok etkili olmaktadır (31). Antiglokomatöz ilaçların kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte etkinliklerinin geliştirilmesi ve tolere edilebilirliklerinin artırılmasına dair çalışmalar devam etmektedir (5). Yapılan bu çalışmada; tavşanlarda topikal olarak uygulanan travoprost, timolol ve travoprost/timolol kombinasyonunun GİB'e olan etkileri araştırılarak literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Glokomun teşhisinde GİB ölçümü önemli bir yere sahiptir (22). Rebound tonometre kullanılarak insanlarda ve hayvanlarda güvenli ve tekrarlanabilir GİB ölçümlerinin yapılabildiği gösterilmiştir (12, 14, 20, 21, 35, 36, 37). Wang ve ark. (36), rebound tonometre kullanarak normotansif tavşanlarda yaptıkları çalışmada sağ gözün günlük ortalama GİB değerini 10.25 ± 2.3 mm/Hg olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise sağ gözün günlük ortalama GİB değeri 12.99 ± 2.67 mm/Hg olarak saptandı. Wang ve ark. (36), yaptıkları çalışmada 24 saat boyunca (sirkadiyen GİB) her saatte bir ölçüm yapmışlardır. Sunulan bu çalışmada ise gün içerisindeki (diüurnal) GİB ortalamalarını oluşturan dört ölçüm yapıldı. Bu farkın çalışmamızda GİB'lerin ölçüm sıklığının daha az olması nedeniyle sadece diüurnal GİB değerlerinin ölçülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ analogu olan latanoprostun, lipofilik olması nedeniyle uygulandıktan sonra korneaya nüfuz ettiği ve sürekli olarak salındığı belirtilmektedir. Bu salgılanmanın yaklaşık 24 saat sürmesi nedeniyle insanlarda günde bir defa kullanılmaları önerilmektedir (32). Yaptığımız çalışmada travoprost ve travoprost/timolol gruplarında diüurnal GİB'de meydana gelen değişiklikler değerlendirildiğinde GİB'de meydana gelen düşüşün timolole göre daha yavaş ancak sürekli olduğu gözlemlendi. Bu iki ilacın etkilerinin daha uzun süreli olması, prostaglandin analogu olan travoprost ihtiva etmelerine bağlandı. Orihashi ve ark. (25), sağlıklı Japon tavşanlarında yaptıkları çalışmada; latanoprostun GİB'de değişiklik meydana getirmediğini, nipradilolün ve nipradilol/latanoprost kombinasyonunun ise anlamlı bir düşüşe yol açtığını bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada travoprostun GİB'de meydana getirdiği düşüşün sadece %8'i istatistiksel olarak önemli bulundu. Bu çalışmada kullanılan prostaglandin analoglarından travoprost ve travoprost/timolol kombinasyonunun GİB'i düşürmede etkilerinin ye-

tersiz kalması, prostaglandin analoglarının tavşanlardaki FP reseptörlere etkisinin sınırlı olmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlandı. Latanoprost ve travoprostun prostaglandin analogları olması sebebiyle iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edildiği kanaatine varıldı.

Timololün farmakolojik etkisinin göze lokal uygulanmasının ardından yarım saatte ortaya çıktığı, bir-iki saatte pik yaptığı ve 12-24 saat kadar devam ettiği bildirilmektedir (27). Bu çalışmada timololün saat 10:00'daki GİB değerleri başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş şekillendiği gözlemlendi ($P < 0.05$). Bu etkili düşüşün, ilacın etkisinin bir-iki saatte pik yapmasından kaynaklandığı şeklinde yorumlandı. Saat 20:00'de meydana gelen hızlı yükselişin ise ilacın etkisinin 12-24 saat sonra azalmaya başlamasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Saat 20:00'de ölçülen değerler başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında 6 zaman aralığından sadece bir tanesinde (%17) GİB'in başlangıç değerine göre daha düşük olduğu, bu düşüşünde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($P > 0.05$). Timololün diüurnal GİB'de meydana getirdiği değişiklik, literatürde (27) verilen bilgilerle örtüşmektedir.

Konstas ve ark. (15), primer açık açılı glokom bulunan bireylerde, travoprost/timolol kombinasyonunun travoprostta göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşe neden olduğunu belirtmişlerdir ($P = 0.001$). Aynı şekilde Barnabey ve ark. (3), ile Schuman ve ark. (30), travoprost/timolol kombinasyonu ile bileşenlerini karşılaştırdıkları çalışmalarda, kombinasyon tedavisinin daha etkili ve güvenli GİB düşüşü sağladığını vurgulamışlardır. Sunulan bu çalışmada ise travoprost/timolol grubunun literatürlere (3, 30) benzer şekilde travoprost ve timolol grubuna göre daha fazla zaman diliminde GİB düşüşü sağladığı görüldü. Ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Sarchahi ve ark. (29) normotansif tavşanlarda yaptıkları çalışmada latanoprost ve pilokarpinin 20 zaman diliminden 8'inde (%40), latanoprost+pilokarpinin ise 20 zaman diliminden 18'inde (%90) GİB'de düşüş meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Ancak yaptıkları çalışmada GİB ölçümleri Tonopen kullanılarak ve ölçümden önce göze lokal anestezi (tetracaine) damlatılarak gerçekleştirilmiştir. Montero ve ark. (23), tetracaine ve oxybuprocaine gibi lokal anesteziğin sağlıklı bireylerde GİB'i düşürdüğünü aktarmaktadırlar. Yaptığımız çalışmada travoprost grubunda GİB'ler başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında 24 zaman diliminden 14 zaman diliminde düşüş şekillendiği (%58) ancak bunların sadece iki tanesinin (%8) istatis-

tiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($P<0.01$). Timolol grubunda da travoprost grubuna benzer şekilde 24 zaman diliminden 14 zaman diliminde düşüş şekillendiği (%58), bunlardan beş tanesinin (%21) istatistiksel olarak önemli olduğu gözlemlendi ($P<0.01$). Travoprost/timolol grubunda ise 24 zaman diliminden 17 zaman diliminde düşüş şekillendiği (%71), ancak bu düşüşlerden sadece iki tanesinin (%8) istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($P<0.05$). Bu üç grubun başlangıç değerlerine göre GİB'de meydana getirdiği düşüş karşılaştırıldığında, timolol grubunun saat 10'da diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak daha anlamlı düşüş gerçekleştirdiği, ancak travoprost/timolol grubunun ise daha fazla zaman diliminde GİB'de düşüş meydana getirdiği tespit edildi. Travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının uygulama döneminde farklı saatlerde ölçülen GİB değerleri saat dilimlerinde birbirleriyle karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Sarchahi ve ark. (29), yaptığı çalışmada latanoprostun GİB'de meydana getirdiği düşüşte ölçüm öncesi kullanılan lokal anesteziğinde etkili olabileceği, ayrıca bu farkın ilaçların farklı olmasından da kaynaklanabileceği düşünüldü.

Prostaglandin analoglarının normotansif köpekler ile glokomatöz köpeklerde GİB'e etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, glokomatöz köpeklerin ilaçlara karşı daha hassas olduğu ve daha fazla GİB düşüşü meydana getirdiğine dair veriler bulunmaktadır (19). Orihashi ve ark. (25), yaptıkları çalışmada, hipertansif tavşanlarda meydana gelen GİB düşüşünün normotansif tavşanlardan daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Mackay ve ark. (19), kalıtsal olarak glokom bulunan Beagle ırkı köpeklerde yaptıkları çalışmada travoprostun çok düşük yoğunluğunun bile GİB'i düşürmede etkili olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada prostaglandin analoglarından travoprost ve aynı yoğunlukta travoprost içeren travoprost/timolol kombinasyonu kullanıldı, iki ilacında GİB'de meydana getirdiği düşüşün sadece %8'i istatistiksel olarak önemli bulundu. Bu çalışmada ilaçların etkisinin sınırlı kalmasının sebebinin normotansif tavşanların kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Uygulama sonrasını kapsayan üç günlük dönemde GİB'lerin değişimi değerlendirildiğinde; travoprost ve timolol gruplarında GİB'lerin ikinci gün saat 14:00'te, travoprost/timolol grubunda ise birinci gün saat 10:00'da UÖ dönemdeki değerlerine ulaştığı tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. GİB değerlerinin ilaç uygulamasının kesilmesinin ardından hızlı bir şekilde başlangıç değerlerine ulaşması Carvalho

ve ark. (7), tarafından yapılan çalışma ile paralellik göstermektedir. Ancak Studer ve ark. (32), ilaçların kesilmesinin ardından ölçüm yapılan beş gün içinde başlangıç GİB değerlerine ulaşamadıklarını bildirmişlerdir. Bu literatürdeki farklılığın sebebinin ise GİB'de meydana gelen düşmenin yüksek miktarda olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Sonuç olarak travoprost, timolol ve travoprost/timolol gruplarının tavşanlarda GİB'e etkilerinin benzer olduğu, ancak timololün saat 10'da diğer iki ilaca göre daha hızlı bir GİB düşüşü sağladığı tespit edildi. Travoprost ve travoprost/timolol gruplarının ise timolole kıyasla daha uzun süre GİB düşüşü sağladığı saptandı. Akut glokomlarda erken GİB düşüşü sağlamak amacıyla timololün tavşanlarda ilk tercih olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı. Ancak ilaçların GİB'e etkisini araştırmak amacıyla glokomlu ve hipertansif hayvanlarda yapılacak çalışmaların daha sağlıklı olacağı kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Akın F, Samsar E. Göz Hastalıkları. Üçüncü Baskı. Ankara: Medipres, 2005; p. 49-50, 235-54.
2. Ateş H. Glokomun tedavi prensipleri. O'Dwyer PA. Akova YA. eds. In: Temel Göz Hastalıkları. İkinci Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2011; pp. 489-510.
3. Barnabey HS, Orengo-Nania S, Flowers BE, Samples J, Mallick S, Landry TA, Bergamini MVW. The safety and efficacy of 0.004% travoprost/timolol 0.5% fixed combination ophthalmic solution. Am J of Ophthalmol 2005; 140(1): 1.e1-e7.
4. Bartlett JD, Fiscella RG, Jaanus SD, Barnebey H. Ocular hypotensive drugs. Fiscella RG. (Section eds.), Bartlett JD, Jaanus SD. eds. In: Clinical Ocular Pharmacology. Fifth Edition. United States of America: Butterworth-Heinemann, Elsevier, 2008; pp. 139-55.
5. Bean GW, Camras CB. Commercially available prostaglandin analogs for the reduction of intraocular pressure: similarities and differences. Surv of Ophthalmol 2008; 53(1): 69-84.
6. Betts DM. Ocular pharmacology. Hsu WH. eds. In: Handbook of Veterinary Pharmacology. Iowa-USA: Wiley-Blackwell publishing, 2008; pp. 323-37.

7. Carvalho AB, Laus JL, Costa VP, Barros PSM, Silveira PR. Effects of 0.004% compared with latanoprost 0.005% on the intraocular pressure of normal dogs. *Vet Ophthalmol* 2006; 9(2): 121-5.
8. Crispin SM. General and canine ophthalmology. In: *Notes on Veterinary Ophthalmology*. First Edition. UK: Blackwell Publishing, 2005; pp. 146-51, 341-42.
9. Çankaya AB, Elgin U, Şimşek T, Batman A. Primer açık açılı glokom olgularında latanoprost-timolol maleat sabit kombinasyonunun etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Glo-Kat* 2008; 3: 77-81.
10. Doğanay S, Çankaya C. Glokom ilaçlarının gelişimi ve ilaç tedavi prensipleri. *Glo-Kat* 2010; 5: 179-85.
11. Gelatt KN, Brooks DE, Kallberg ME. The canine glaucomas. Gelatt KN. eds. In: *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Second Edition. USA: Blackwell publishing, pp. 2008; 155-87, 551, 563, 569-79.
12. Jeong MB, Kim YJ, Yi NY, Park SA, Kim WT, Kim SE, Chae JM, Kim JT, Lee H, Seo KM. Comparison of the rebound tonometer with the applanation tonometer in normal Eurasian Eagle owls. *Vet Ophthalmol* 2007; 10(6): 376-9.
13. Karaküçük S. Muayene yöntemleri. O'Dwyer PA, Akova YA. Eds. In: *Temel Göz Hastalıkları*. İkinci Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2011; pp. 465-76.
14. Knollinger AM, Croix NC, Barrett PM, Miller PE. Evaluation of a rebound tonometer for measuring intraocular pressure in dogs and horses. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227(2): 244-8.
15. Konstas AGP, Mikropoulos D, Haidich AB, Ntampos KS, Stewart WC. Twenty four hour intraocular pressure control with the travoprost/timolol maleate fix combination compared with travoprost when both are dosed in the evening in primary open-angle glaucoma. *Br J ophthalmol* 2009; 93(4): 481-5.
16. Konstas AGP, Mikropoulos D, Stewart WC. Fixed combination therapy in glaucoma (Section 6: Medical therapy). Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. eds. In: *Glaucoma Medical Diagnosis-Therapy*. Printed in China: Saunders, Elsevier Ltd, 2009.
17. Kurtuluşoğlu MÖ, Önal M. Glokom tedavisinde fiks kombinasyonlar. *Glo-Kat* 2007; 2: 149-56.
18. Liu JHK, Li R, Nelson TR, Liu JHK, Weinreb RN. Resistance to blood flow in the rabbit ophthalmic artery after topical treatment with timolol. *J Ocular Pharm Ther* 2007; 23(2): 103-9.
19. Mackay EO, McLaughlin M, Plummer CE, Shlomo AB, Gelatt KN. Dose response for travoprost in the glaucomatous beagle. *Vet Ophthalmol* 2012; 15(1): 31-5.
20. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, Sanchez JG. Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(12): 4578-80
21. McLellan GJ, Kemmerling JP, Kiland JA. Validation of the TonoVet® rebound tonometer in normal and glaucomatous cats. *Vet Ophthalmol* 2013; 16(2): 111-8
22. Miller PE. The glaucomas. Maggs DJ, Miller PE, Ofri R. eds. In: *Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*. Fourth Edition. St. Louis: Saunders, 2008; pp. 230-57.
23. Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Fernandez-Munoz M, Rodriguez-Palacios MI. Effect of topical anesthetics on intraocular pressure and pachymetry. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(5): 748-50.
24. Ollivier FJ, Plummer CE, Barrie KP. Ophthalmic examination and diagnostics, Section 1: the eye examination and diagnostic procedures. Gelatt KN. eds. In: *Essentials of Veterinary Ophthalmology*. Second Edition. USA: Blackwell publishing, 2008; pp. 3-22.
25. Orihashi M, Shima Y, Tsuneki H, Kimura I. Potent reduction of intraocular pressure by nipradilol plus latanoprost in ocular hypertensive rabbits. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(1): 65-8.
26. Özer MA, Yıldırım C. Primer açık açılı glokomda topikal sabit kombinasyon ilaç tedavilerinin göz içi basınç üzerinde etkileri. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg* 2013; 27(2): 93-7.
27. Beers MF. *Physician's Drug Handbook Twelfth edition*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p. 1163.

28. Renwick PW, Petersen-Jones SM. Orbital and ocular pain. Peiffer RL, Petersen-Jones SM. eds. In: Small Animal Ophthalmology: A Problem-Oriented Approach. Fourth Edition. Philadelphia: Saunders, 2009; pp. 227-37.
29. Sarchahi AA, Gholipour MA, Togharaie FS. Effects of latanoprost and pilocarpine combination on the intraocular pressure and pupil size of normal rabbits. IRAN J Vet Res 2011; 12:4(37): 298-303.
30. Schuman JS, Katz GJ, Lewis RA, Henry JC, Mallick S, Wells DT, Sullivan EK, Landry TA, Bergamini MVW, Robertson SM. Efficacy and safety of fixed combination of 0.004% travoprost/timolol 0.5% ophthalmic solution once daily for open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol 2005; 140(2): 242. e1-e9.
31. Stades FC, Wyman M, Boeve MH, Neumann W, Spiess B. Intraocular pressure and glaucoma. In: Ophthalmology for the Veterinary Practitioner. Second English Edition. Hannover: Schlütersche GmbH&Company, 2007; pp. 157-70.
32. Studer ME, Martin CL, Stiles J. Effects of 0.005% latanoprost solution on intraocular pressure in healthy dogs and cats. Am J Vet Res 2000; 61(10): 1200-14.
33. Tuner S. Drug acting on the eye. Bishop Y. eds. In: The Veterinary Formulary. Sixth Edition. Cambridge: Pharmaceutical Press, 2005; pp. 363-75.
34. Uzun İ, Çetinkaya K. Antiglomatöz sabit kombinasyonların etkileri ve hasta uyumunun karşılaştırması: Dorzolamid-timolol maleat ve latanoprost-timolol maleat. Dicle Univ Tıp Fakul Dergi 2012; 39(1): 61-9.
35. Wang WH, Millar JC, Pang IH, Wax MB, Clark AF. Noninvasive measurement of rodent intraocular pressure with a rebound tonometer. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46(12): 4617-21.
36. Wang X, Dong J, Wu Q. Twenty-four-hour measurement of IOP in rabbits using rebound tonometer. Vet Ophthalmol 2013; 16(6): 423-8.
37. Yu W, Cao G, Qiu j, Liu X, Ma J, Li N, Yu M, Yan N, Chen L, Pang IH. Evaluation of monkey intraocular pressure by rebound tonometer. Mol vis 2009; 27(15): 2196-201.

Yazışma Adresi:

Arş. Gör. Dr. Zafer DOĞAN
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Cerrahi Anabilim Dalı
Melikgazi, Kayseri, Türkiye 38039
Tel: 0 (352) 207 66 66 / 29615
Faks: 0 (352) 337 27 40
E-posta: zaferdogan@erciyes.edu.tr