

ORİJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

DOI: 10.5336/ophthal.2025-108282

Erken Evre Primer Açık Açılı Glokom Hastalarında Topikal Antiglokomatözlerin Pupil Fonksiyonlarına Etkisi: Kesitsel Araştırma

The Effect of Topical Antiglaucoma Agents on Pupil Function in Patients with Early-Stage Primary Open-Angle Glaucoma: A Cross Sectional Research

^{id} Büşra Dilara YILDIRIM ERDAL^a, ^{id} Serdar BAYRAKTAR^a, ^{id} Gözde HONDUR^b,
^{id} Emine MALKOÇ ŞEN^c

^aAnkara Etlik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

^cDünya Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, erken evre primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında brimonidin, karteolol ve latanoprost göz damlaları ile uzun dönem tedavinin pupil fonksiyonları üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu kesitsel ve gözlemsel çalışmada, PAAG tanısı almış ve ortalama 14,2±4,6 ay (6-24 ay) antiglokomatöz ajan kullanan 94 erken evre glokom hastasının (brimonidin %0,15, n=28; karteolol %2, n=30; latanoprost %0,005, n=36) 94 gözü ile yaş ve cinsiyet uyumlu 35 sağlıklı katılımcının 35 gözü karşılaştırıldı. Hastaların statik ve dinamik pupil fonksiyonları otomatik pupillometri cihazı ile değerlendirildi. Statik pupillometri ile yüksek fotopik (100 cd/m²), düşük fotopik (10 cd/m²), mezopik (1 cd/m²) ve skotopik (0,1 cd/m²) ışık koşullarındaki pupil çapları elde edildi. Dinamik pupillometri ile kontraksiyon amplitüdü, latansı, süresi ve hızı ile dilatasyon latansı, süresi ve amplitüdü değerlendirildi. **Bulgular:** Brimonidin kullanan grupta, mezopik ve skotopik pupil çapı, karteolol, latanoprost ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak küçüktü (sırasıyla p=0,007 ve p<0,001). Ayrıca, brimonidin grubunda dinlenme çapı ve kontraksiyon amplitüdü de anlamlı şekilde azalmıştı (sırasıyla p<0,001 ve p=0,005). Diğer statik ve dinamik pupillometri parametrelerinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi. Pupillometri parametreleri ile yaş, ortalama peripapiller retina sinir lifi kalınlığı ve görme alanındaki ortalama sapma değerleri arasında korelasyon bulunmadı. **Sonuç:** Erken evre PAAG tedavisinde brimonidin %0,15'in uzun dönem kullanımı, özellikle karanlık veya düşük aydınlatma koşullarında pupil çapında klinik olarak anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır. Karteolol %2 ve latanoprost %0,005 kullanımında ise böyle bir etki gözlenmemiştir. Bu bulgular, glokom hastalarında brimonidin kullanımının antimitotik etkisi sayesinde özellikle gece görüşü gibi düşük ışıklı ortamlarda uyumu artırabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT Objective: To compare the effects of long-term treatment with brimonidine, carteolol, and latanoprost on pupillary functions in patients with early-stage primary open-angle glaucoma (POAG). **Material and Methods:** This cross-sectional, observational study included 94 eyes of 94 patients diagnosed with early-stage POAG who had been using antiglaucomatous agents for a mean 14.2±4.6 months (6-24 months) (brimonidine 0.15%, n=28; carteolol 2%, n=30; latanoprost 0.005%, n=36). A control group of 35 eyes from 35 age- and sex-matched healthy participants was also included. Static and dynamic pupillary functions were evaluated using an automatic pupillometry device. Pupil diameters under high photopic (100 cd/m²), low photopic (10 cd/m²), mesopic (1 cd/m²), and scotopic (0.1 cd/m²) light conditions were measured using static pupillometry. Dynamic pupillometry assessed contraction amplitude, latency, duration, and speed, as well as dilation latency, duration, and amplitude. **Results:** Mesopic and scotopic pupil diameters were significantly smaller in the brimonidine group, than those in the carteolol, latanoprost, and control groups (p=0.007 and p<0.001, respectively). Additionally, the resting pupil diameter and contraction amplitude were significantly reduced in the brimonidine group (p<0.001 and p=0.005, respectively). No significant differences were observed among the groups in other static and dynamic pupillometry parameters. Furthermore, no correlation was found between pupillometry parameters and age, mean peripapillary retinal nerve fiber thickness, or mean deviation values in the visual field. **Conclusion:** Long-term use of brimonidine 0.15% in the treatment of early-stage POAG results in a clinically significant decrease in pupil diameter, particularly in dark or low-light conditions. No similar effect was observed with carteolol 2% or latanoprost 0.005%. These findings suggest that brimonidine use in glaucoma patients may enhance compliance, especially in low-light environments such as night vision, due to its anti-mydriatic effect.

Anahtar Kelimeler: Brimonidin tartrat; karteolol;
açık açılı glokom; latanoprost; refleks; pupiller

Keywords: Brimonidine tartrate; carteolol;
open-angle glaucoma; latanoprost; reflex; pupillary

Correspondence: Büşra Dilara YILDIRIM ERDAL
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
E-mail: ybusradilara@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 09 Jan 2025

Received in revised form: 24 Mar 2025

Accepted: 16 Apr 2025

Available online: 03 Jul 2025

2146-9008 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Glokom retina ganglion hücrelerinin hasarı sonucunda görme alanı kaybı ve körlüğe yol açabilen kronik, progresif ve multifaktöryel bir optik nöropatidir.¹ Yetişkinlerde en sık görülen türü primer açık açılı glokomdur (PAAG). PAAG'nin neden olduğu ilerleyici optik nöropatiyi önlemek ve durdurmak için temel tedavi prensibi artmış göz içi basıncının (GİB) azaltılarak hedef GİB'e ulaşılmasını sağlamaktır.^{2,3} Bu amaç doğrultusunda ilk tercih çoğunlukla medikal tedavidir.⁴

Antiglokomatöz ilaçların etki mekanizmaları, trabeküler ve üveal dışı akımın artırılması, aköz üretiminin ve episkleral venöz basıncın azaltılmasıdır.⁵ Bu etkilerin bir kısmı spesifik reseptörlerin inhibisyonu veya aktivasyonu ile gerçekleşir. Antiglokomatöz tedavide kullanılan brimonidin, karteolol ve latanoprostun hedef reseptörleri olan α_2 reseptör, β reseptör ve PGF2 α reseptörler kornea epiteli, trabeküler ağ, iris, silier cisim ve lens epiteli üzerinde bulunabilmektedir.⁶⁻⁹

Pupilin ışığa cevabı çeşitli iç ve dış faktörlerden etkilenebilir. Dış faktörler arasında emosyonel durum, ilaçlar, travma ve cerrahi müdahaleler gibi etkenler sayılabilir. Pupilin ışığa cevabının otomatik pupillometri ile objektif, kantitatif ve tekrarlanabilir olarak değerlendirilmesi, birçok hastalığın tanısında yol gösterici bir yöntem olmasını sağlamıştır.¹⁰⁻¹²

Antiglokomatöz damlaların pupil boyutuna, pupil ışık cevabına ve dinamik fonksiyonlara etkisi hem sağlıklı bireylerde hem de glokom hastalarında daha önce bildirilmiştir.^{8,13-15} Ancak, uzun dönem kullanımda α_2 agonistler, β blokerler ve prostaglandin analoglarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, uzun dönem brimonidin %0.15, karteolol %2 ve latanoprost %0.005 kullanan hastalar ile kontrol grubunun statik ve dinamik pupil fonksiyonlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu gözlemsel ve kesitsel çalışmaya, üçüncü basamak referans merkezi hastanenin glokom kliniğinde erken evre PAAG tanısı ile takip edilen ve ortalama 14.2 $\pm$ 4.6 ay (6-24 ay) boyunca, monoterapi olarak, brimonidin damla (Alphagan P %0.15, AbbVie Tıbbi İlaçlar, İstanbul, Türkiye) kullanan 28 hastanın 28

gözü, karteolol hidroklorür damla (Carteol LP %2, Bausch & Lomb Sağlık ve Optik Ürünleri, İstanbul, Türkiye) kullanan 30 hastanın 30 gözü, latanoprost damla (Xalatan %0.005, Pfizer İlaç, İstanbul, Türkiye) kullanan 36 hastanın 36 gözü dâhil edildi. Ayrıca aynı merkezin göz polikliniğine rutin göz muayenesi için başvuran ve yaş ile cinsiyet açısından diğer gruplarla uyumlu olan 35 sağlıklı bireyin 35 gözü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Çalışma protokolü, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan (tarih: 30 Haziran 2021; no: 401/2020) sonra yürütüldü ve tüm katılımcılara bilgilendirme yapılarak yazılı onam formu alındı. Çalışmada yer alan tüm prosedürler Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcılara Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK), Goldman aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri, gonyoskopi ile iridokorneal açı değerlendirilmesi, biyomikroskopi ile ön segment ve fundus muayenesi yapıldı. PAAG tanısı için, (1) tanı sırasında GİB 21 mmHg üstünde olan, (2) gonyoskopik olarak Shaffer grade 3 ve üzerinde açık açıya sahip, (3) glokomatöz optik sinir başı değişiklikleri (cup/disk oranı $\geq$ 0,3, rimde lokalize hasar ve/veya çentiklenme, peripapiller koroidal atrofi, kıymık hemoraji) ve bununla uyumlu retina sinir lifi tabakası (RSLT) kalınlığında inceltme ve görme alanı kaybı kriterleri kabul edildi. Hodapp-Parrish-Anderson sınıflandırmasına göre görme alanında ortalama sapma [mean deviation (MD)] değeri 0 ile -6 arasında olan hastalar erken evre PAAG olarak tanımlandı. Görme alanları Humphrey otomatik perimetrisi 3 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, ABD) cihazı ile 24-2 "Swedish Interactive Thresholding Algorithm" standart testi ile, peripapiller RSLT kalınlıkları optik koherens tomografi (Spectralis, Heidelberg Engineering, Almanya) cihazı ile değerlendirildi. Kontrol grubuna, GİB değeri 21 mmHg altında olan, optik sinir başı normal görünen, cup/disk asimetrisi olmayan, peripapiller RSLT kalınlıkları ve görme alanı MD değerleri normal aralıkta olan katılımcılar dâhil edildi.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0,2 "logarithm of minimum angle of resolution" ve üstünde

olan, sferik eşdeğeri -6 D+3 D, silindirik değeri -1D ve +1D arasında olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sekonder glokom tanısı olanlar (psödoeksfolyasyon, pigment dispersiyonu, travmatik, üveitik, neovasküler glokom vb.), PAAG dışında aktif veya geçirilmiş optik nöropati, nistagmus ve strabismus olanlar, üveit ve tiroid oftalmopati gibi oküler inflamasyon tanısı bulunanlar, görüntülemeyi engelleyecek derecede kornea ve retina patolojisi bulunanlar, Age Related Eye Disease Study Research Grup (AREDS) çalışmasına göre lens dansitesi >1 olanlar, pupilde deformiteye yol açabilecek iris kolobomu, sineşi, iris atrofisi, sfinkter yırtığı olanlar, travma, lazer veya oküler cerrahi öyküsü bulunanlar çalışma dışı bırakıldı.¹⁶ Ayrıca, pupil boyutunu ve dinamiğini etkileyebilecek sistemik α veya β blokörler, α veya β agonistler, muskarinikler ve opioidler gibi otonom sinir sistemi üzerine etkili ilaç kullanım öyküsü olan hastalar, diyabet, iskemik kalp hastalığı veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü bulunanlar ve nörodejeneratif hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. PAAG nedeniyle daha önce başka bir antiglokomatöz ilaç kullanmış olanlar da çalışmaya dâhil edilmedi.

PUPILLOMETRİ DEĞERLENDİRMESİ

Pupilin statik ve dinamik fonksiyonlarını değerlendirmek için otomatik pupillometri sistemi (Monpack One, Vision Monitor System; Metrovision, Pérenchies, Fransa) kullanıldı. Cihaz yüksek çözünürlüklü bir kamera (940 nm) ve yakın kızılötesi aydınlatma sistemi (880 nm) ile tam karanlık dâhil farklı aydınlatma koşullarında yüksek tekrarlanabilirlik ile binoküler ölçümler yapabilmektedir.¹⁷⁻¹⁹ Işık uyarıcısı, mavi (465 nm), yeşil (523 nm) ve kırmızı (632 nm) ışık yayan diyot kaynaklarının bir kombinasyonu olan beyaz tam alanlı bir arka ışık kullanır. Bu sayede pupil boyutu hassas bir şekilde ölçülerek (doğruluk=0,1 mm), statik ve dinamik pupillometri parametrelerinin elde edilmesi sağlanır.

Tüm pupillometri ölçümleri, aynı tecrübeli teknisyen tarafından alındı. Katılımcıların ölçümden 1 ay öncesine kadar oftalmolojik muayene ya da başka bir nedenle midriyatik ya da miyotik bir ajanla temas etmedikleri ve antiglokomatöz damlalarını düzenli kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Sirkadyen ritmin pupiller yanıt üzerindeki etkisini en aza indirmek

amacıyla pupillometri ölçümleri aynı saat diliminde (13.00-15.00) yapıldı. Pupil sınırları, cihaz yazılımıyla otomatik olarak görüntüye eklendi.

Statik pupillometri değerlendirmesinde; yüksek fotopik (100 cd/m²), düşük fotopik (10 cd/m²), mezopik (1 cd/m²) ve skotopik (0.1cd/m²) ışık koşullarında pupil çapı değerleri elde edildi. Dinamik pupillometri ölçümü için 5 dk'lık karanlık adaptasyonunun ardından, beyaz renkli ışık flaşları kullanıldı (uyarının açık süresi 200 ms, kapalı süresi 3.300 ms; toplam parlaklık 100 cd/m², toplam yoğunluk 20 lüks). Bu ölçümlerde; dinlenme çapı (mm), kontraksiyon amplitüdü (mm), kontraksiyon latansı (ms), kontraksiyon süresi (ms), kontraksiyon hızı (mm/s), dilatasyon latansı (ms), dilatasyon süresi (ms) ve dilatasyon hızı (mm/s) parametreleri elde edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Olgu sayısı ile ilgili yaptığımız güç analizinde tahmini örneklem büyüklüğü 0,4'lük bir etki büyüklüğü varsayımıyla hesaplandı ve en az toplam örneklem büyüklüğünün çalışmamızda bulunan 4 gruptaki toplam 112 katılımcı ile %95 güç ve %95 güven düzeyi (G*Power sürüm 3.1.9.4 bilgisayar yazılımı, Düsseldorf Üniversitesi, Almanya) olduğu bulundu.

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS versiyon 22 (IBM, SPSS Statistics V22.0) yazılımı kullanıldı. Verilerin normallik analizi, Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Parametrik dağılım gösteren verilerde 4 grubun karşılaştırılması varyans analizi testiyle yapıldı. Grupların 2'li karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Non-parametrik dağılım gösteren verilerde karşılaştırma için Kruskal-Wallis testi, grupların 2'li karşılaştırılması için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler, ortalama±standart sapma olarak sunuldu. p değeri 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların yaş ortalaması, gruplar arasında (brimonidin, karteolol, latanoprost ve kontrol) anlamlı farklılık göstermedi (p=0,581). Ortalama ilaç kullanım süreleri briminodin grubunda 14,3±4,4 ay, karteolol grubunda 14,5±5,2 ay, lata-

noprost grubunda 13,8±4,4 ay olup anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,848). Ortalama peripapiller RSLT kalınlığı ve görme alanı MD değerleri kontrol grubunda diğer 3 gruba göre anlamlı olarak yüksekti. (sırasıyla p=0,005 ve p<0,001) Grupların demografik ve oftalmolojik muayene verileri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Statik pupillometri değerlendirmesinde brimonidin grubunda mezopik ve skotopik koşullardaki pupil çapı karteolol, latanoprost ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü (mezopik koşullar için p=0,007; “post hoc” 2’li karşılaştırma değerleri sırasıyla; p=0,005, p=0,002, p=0,005; skotopik koşullarda tüm değerler için p<0,001). Yüksek fotopik ve düşük fotopik ortamda pupil çapları yine brimonidin kullanan grupta daha düşük olmasına karşın diğer gruplarla istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla p=0,068 ve p=0,080) (Tablo 2).

Dinamik pupillometri sonuçlarında ise brimonidin kullanan grupta dinlenim çapı diğer gruplara göre anlamlı düşüktü. (tüm değerler için p<0,001). Kont-

raksiyon amplitüdü de brimonidin kullanan grupta karteolol, latanoprost ve kontrol gruplarına göre anlamlı düşüktü (p=0,005; 2’li karşılaştırmalar için sırasıyla, p=0,024, p=0,004 ve p=0,001). Kontraksiyon latansı, süresi ve hızında; dilatasyon latansı, süresi ve hızında ise anlamlı farklılık izlenmedi (tüm değerler için p>0,05) (Tablo 3).

Brimonidin kullanan grupta diğer gruplara anlamlı fark saptanan mezopik pupil çapı, skotopik pupil çapı, dinlenim çapı ve kontraksiyon amplitüdü parametreleri ile hastaların yaşı, ortalama RSLT kalınlığı, MD, EİDGK ve GİB değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (tüm değerler için p>0,05).

TARTIŞMA

Pupil çapı ve pupilin ışığa cevabı hem oküler hastalıklar hem de birçok nörolojik patolojinin değerlendirilmesinde önemli ipuçları sunmaktadır.^{10-12,20} Klinik olarak subjektif şekilde değerlendirilen direkt

TABLO 1: Grupların demografik verileri ve oftalmolojik özellikleri

	Brimonidin (n=28)	Karteolol (n=30)	Latanoprost (n=36)	Kontrol (n=35)	p değeri
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Yaş (Yıl)	59,82±7,88	57,46±7,62	58,44±7,85	57,34±7,58	0,581
Cinsiyet					
Erkek	13	16	19	17	0,938 ^a
Kadın	15	14	17	18	($\chi^2=0,408$)
EİDGK (logmar)	0,08±0,07	0,10±0,08	0,07±0,06	0,06±0,06	0,107
İlaç kullanım süresi (ay)	14,35±4,43	14,53±5,28	13,88±4,47	-	0,848
GİB (mmHg)	16,82±2,68	16,60±2,67	16,36±3,07	18,09±2,78	0,056
ppRSLT(μm)	100,89±11,51 ^a	102,73±10,99 ^a	100,75±10,90 ^a	109,34±11,16 ^b	0,005
Ortalama sapma (dB)	-2,92±1,79 ^a	-2,57±1,34 ^a	-2,98±1,38 ^a	-1,02±0,54 ^b	<0,001

^ap değeri χ^2 testi ile hesaplanmıştır. ^{a,b}Farklı karakterler gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık farkını göstermektedir. SS: Standart sapma; EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; GİB: Göz içi basıncı; ppRSLT: peripapiller retina sinir lifi tabakası

TABLO 2: Statik pupillometri parametreleri

	Brimonidin (n=28)	Karteolol (n=30)	Latanoprost (n=36)	Kontrol (n=35)	p değeri
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Yüksek fotopik PÇ (mm) (100 cd/m ²)	2,74±0,34	2,95±0,38	2,90±0,32	2,91±0,16	0,068
Düşük fotopik PÇ (mm) (10 cd/m ²)	3,36±0,47	3,73±0,77	3,68±0,59	3,57±0,45	0,080
Mezopik PÇ (mm) (1 cd/m ²)	4,17±0,54 ^a	4,76±0,92 ^b	4,81±0,84 ^b	4,75±0,76 ^b	0,007
Skotopik PÇ (mm) (0,1 cd/m ²)	4,93±0,74 ^a	6,19±0,88 ^b	5,98±0,96 ^b	6,39±0,57 ^b	<0,001

^{a,b}Farklı karakterler gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık farkını göstermektedir. SS: Standart sapma; PÇ: Pupil çapı

TABLO 3: Dinamik pupillometri parametreleri

	Brimonidin (n=28)	Karteolol (n=30)	Latanoprost (n=36)	Kontrol (n=35)	p değeri
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Dinlenim çapı (mm)	4,57±0,65 ^a	5,33±0,85 ^b	5,29±0,76 ^b	5,63±0,74 ^b	<0,001
Pupil kontraksiyon amplitüdü (mm)	1,47±0,30 ^a	1,66±0,27 ^b	1,71±0,41 ^b	1,74±0,25 ^b	0,005
Pupil kontraksiyon latansı (ms)	282,61±34,06	280,13±30,33	296,67±24,22	271,17±56,93	0,224*
Pupil kontraksiyon süresi (ms)	601,25±69,76	600,80±80,12	592,36±68,45	624,54±97,81	0,380
Pupil kontraksiyon hızı (mm/s)	5,03±0,94	5,30±0,75	5,28±1,24	5,53±0,78	0,305*
Pupil dilatasyon latansı (ms)	880,64±73,09	880,93±77,33	889,03±76,53	895,71±89,45	0,851
Pupil dilatasyon süresi (ms)	1588,32±70,40	1603,57±85,08	1593,17±80,89	1582,71±96,38	0,851*
Pupil dilatasyon hızı (mm/s)	1,47±0,29	1,53±0,22	1,56±0,33	1,58±0,30	0,464

^{a,b}Farklı karakterler gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık farkını göstermektedir; *Nonparametrik dağılım için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. SS: Standart sapma

ve indirekt ışık reflekslerinin, objektif ve tekrarlanabilir bir yöntem olan otomatik pupillometre ile dokümanite edilmesi oftalmoloji, nöroloji ve psikiyatri gibi farklı alanları ilgilendiren hastalıkların tanısına ulaşmada önemli bir basamak olmuştur.^{10,11,20,21}

Pupil ışık refleksi, multinöronal polisinaptik bir refleksdir ve bu refleksin son durağı, irisin sirküler sfinkter kası ile dilatatör kasıdır. İris sfinkter kası parasempatik sistem, dilatatör kası ise sempatik sistem tarafından kontrol edilmektedir.^{19,22} Hem erken evre hem de ileri evre glokomda, ışığı algılayan ve ışık refleksinin önemli bir parçası olan intrinsik fotosensitif retinal ganglion hücrelerin zarar gördüğü ve bu nedenle pupilin ışık cevabının değiştiği daha önce gösterilmiştir.^{12,20,23} Ayrıca, iris sfinkter kası ve dilatatör kası üzerinde α_2 reseptörleri, β reseptörleri ve PGF2 α reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir.^{6,9,13} Ancak antiglokomatöz ilaçların uzun dönemde pupil fonksiyonlarını ve pupilin ışığa cevabını nasıl değiştirdiği konusunda henüz net bir bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, brimonidin kullanan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük mezopik ve skotopik pupil çapı saptandı. Bu sonuçlar, brimonidin %0.15'in karanlık aydınlatma koşullarında anlamlı bir antimidriyatik etki oluşturduğunu, ancak ışıklı koşullarda etkisinin ihmal edilebilir olduğunu göstermektedir.

Brimonidin α_2 agonist etki ile nöroepinefrinin sinapslarda üretimini, depolanmasını ve salınımını azaltarak midriyazisi engellemektedir.²⁴ Sağlıklı bi-

reylerle yapılan kısa dönemli çalışmalardan bazılarında, brimonidin tüm aydınlatma koşullarında antimidriyatik etkiler gösterdiği bildirilmişken, bazı çalışmalarda ise -bizim çalışmamız ile benzer şekilde antimidriyatik etkinin özellikle mezopik ve skotopik koşullarda daha belirgin olduğu ifade edilmiştir.^{13-15,25-27} Bu farklılık, skotopik ve mezopik koşullarda midriyazisin ağırlıklı olarak norepinefrin salınımına bağlı olması ve brimonidin bu durumu inhibe etmesinden kaynaklanabilir.^{13,14,26} Ayrıca, brimonidin miyotik etkisinin, gece midriyazisine bağlı hale ve görme problemleri yaşayan refraktif cerrahi hastaları için faydalı olabileceği daha önce rapor edilmiştir.^{14,25,26}

Çalışmamızda, statik ve dinamik pupillometri parametreleri açısından karteolol ve latanoprost kullanan gruplar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Ba Ali ve ark. tarafından sağlıklı bireylerde latanoprost, timolol ve dorzolamid kullanımının kromatik pupillometri ile karşılaştırıldığı çalışmada β -blokör ajan olan timololün hem pupil çapını hem de pupil kontraksiyonunu azalttığı tespit edilmiştir.⁹ Yine Plummer ve ark. glokomlu köpeklerde timololün benzer şekilde miyozise neden olduğunu tespit etmişlerdir.⁷ Bizim çalışmamızda β -blokör ajan olarak kullandığımız karteolol ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Bu durum timololün intrinsik sempatomimetik aktivitesi olmamasına rağmen, karteololün intrinsik sempatomimetik aktiviteye sahip olmasından kaynaklanmış olabilir.

Latanoprostun pupil çapına ve dinamiğine etkisi konusunda tartışılmalı sonuçlar bulunmaktadır. Marcini ve ark. bir haftalık latanoprost kullanımı sonrası

pupil çapında anlamlı bir değişim izlememişlerdir.²⁸ Ba Ali ve ark. latanoprost damlatıldıktan 3 saat sonra pupil çapı ve dinamiğinde anlamlı farklılık gözlememişlerdir.⁹ Buna karşın Dinslage ve ark. 1 haftalık takipte pupil çaplarının ve latansın azaldığını belirtmişlerdir.²⁹ Bayraktar ve ark. latanoprost kullanan hastaları 2 yıl boyunca takip ettikleri çalışmalarında pupil çapında anlamlı bir değişim izlememişken, pupil dilatasyon hızının azaldığını rapor etmişlerdir.⁸ McDonald ve ark. ise latanoprostun etkisinin ilk başta geçici miyozis ve bunu takip eden rebound etkiyle midriyazis olduğunu bildirmiş ve bunun sebebinin ilaca karşı gelişen taşiflaksiye bağlamışlardır.³⁰

Çalışmamızda yaş ile pupil parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Statik ve dinamik pupillometri fonksiyonları üzerine yaşın etkili olup olmadığı konusu literatürde tartışmalıdır. Yaşın ilerlemesiyle birlikte pupil çapının azaldığını iddia eden yayınların yanı sıra, pupil fonksiyonları ile yaş arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{22,23,31,32}

RSLT kalınlığı ve görme alanı MD değerlerinin pupil parametreleriyle ilişkili olduğunu öne süren yayınlar bulunmaktadır.^{33,34} Bu çalışmada, peripapiller RSLT kalınlığı, görme alanı MD değeri ve mevcut GİB ile pupil fonksiyonları arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemesi, çalışmamıza sadece erken evre glokom hastalarının dâhil edilmesi ve glokomun erken evresinde pupil değişikliklerinin henüz belirgin hâle gelmemesiyle açıklanabilir. Ayrıca, göz önünde bulundurulması gereken bir diğer faktör de antiglokomatöz ilaç kullanımının, glokoma bağlı hasarın önlenmesi ile ilişkili olarak pupil fonksiyonlarındaki değişimin maskelenme ihtimalidir. Ancak bu hipotezin aydınlatılması için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın antiglokomatöz ajanların -özellikle brimonidinin- uzun süreli kullanımının pupil fonksiyonları üzerindeki etkileri konusunda önemli bilgiler sunacağını düşünsek de, çalışmayı kısıtlayan bazı eksikliklerin olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır. En önemli sınırlama, kesitsel karşılaştırmalı çalışma dizaynıdır. Katılımcıların ilaç kullanmadan önceki pupillometri verilerinin bilinmesi ve sonuçların longitudinal bir yaklaşım ile değerlendirilmesi,

daha güvenilir ve değerli bulgular sağlayacaktır. Bu sınırlamayı kısmen aşmak adına, farklı antiglokomatöz gruplarını kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırmaya çalıştık. İkinci kısıtlılık, örneklem büyüklüğümüzün nispeten küçük olmasıdır. Daha geniş katılımcı gruplarıyla yapılacak çalışmalar, daha kesin sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır. Ayrıca, hastaların ilaç kullanım sürelerini ve uyumlarını yalnızca dosyalarındaki kayıtlardan ve kendi beyanlarından doğrulamak, potansiyel bir bilgi hatasına yol açabilir.

SONUÇ

Erken evre PAAG tedavisinde brimonidin %0,15'in uzun süreli kullanımı, özellikle karanlık veya düşük aydınlatma koşullarında pupil çapında klinik olarak anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca, dinamik pupillometri parametreleri açısından kontraksiyon amplitüdünde de belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Buna karşın, latanoprost %0,005 ve karteolol %2 kullanımında benzer bir etki saptanmamıştır. Bu bulgular, glokom hastalarında brimonidin kullanımının antimidriyatik etkisi sayesinde özellikle gece görüşü gibi düşük ışıklı koşullara uyumu artırabileceğini göstermektedir. Ancak, antiglokomatöz damlaların pupilin ışığa cevabı ve dinamik değişiklikler üzerindeki uzun dönem etkilerini daha iyi anlayabilmek için, daha geniş örneklemle yapılacak ve prospektif uzun dönem takip içeren çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Büşra Dilara Yıldırım Erdal, Emine Malkoç Şen; **Tasarım:** Büşra Dilara Yıldırım Erdal, Emine Malkoç Şen; **De-**

netleme/Danışmanlık: Büşra Dilara Yıldırım Erdal, Emine Malkoç Şen; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Büşra Dilara Yıldırım Erdal, Serdar Bayraktar, Gözde Hondur, Emine Malkoç Şen; **Analiz ve/veya Yorum:** Büşra Dilara Yıldırım Erdal, Serdar Bayraktar; **Kaynak Taraması:** Büşra Dilara Yıldırım Erdal, Serdar Bayraktar; **Makalenin Yazımı:** Büşra Dilara Yıldırım

Erdal, Serdar Bayraktar; **Eleştirel İnceleme:** Serdar Bayraktar, Gözde Hondur, Emine Malkoç Şen; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Büşra Dilara Yıldırım Erdal, Serdar Bayraktar, Gözde Hondur, Emine Malkoç Şen; **Malzemeler:** Büşra Dilara Yıldırım Erdal, Serdar Bayraktar, Gözde Hondur, Emine Malkoç Şen.

KAYNAKLAR

- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA. 2014;311(18):1901-11. PMID: 24825645; PMCID: PMC4523637.
- Prum BE Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, Mansberger SL, Stein JD, Moroi SE, et al. Primary open-angle glaucoma preferred practice pattern® guidelines. Ophthalmology. 2016;123(1):P41-P111. Erratum in: Ophthalmology. 2018;125(6):949. PMID: 26581556.
- Gedde SJ, Vinod K, Wright MM, Muir KW, Lind JT, Chen PP, et al; American academy of ophthalmology preferred practice pattern glaucoma panel. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern®. Ophthalmology. 2021;128(1):P71-P150. PMID: 34933745.
- Beidoe G, Mousa SA. Current primary open-angle glaucoma treatments and future directions. Clin Ophthalmol. 2012;6:1699-707. PMID: 23118520; PMCID: PMC3484725.
- Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi Q, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of first-line medications for primary open-angle glaucoma: a systematic review and network meta-analysis. Ophthalmology. 2016;123(1):129-40. PMID: 26526633; PMCID: PMC4695285.
- Sharif NA, Kaddour-Djebbar I, Abdel-Latif AA. Cat iris sphincter smooth-muscle contraction: comparison of FP-class prostaglandin analog agonist activities. J Ocul Pharmacol Ther. 2008;24(2):152-63. PMID: 18355130.
- Plummer CE, MacKay EO, Gelatt KN. Comparison of the effects of topical administration of a fixed combination of dorzolamide-timolol to monotherapy with timolol or dorzolamide on IOP, pupil size, and heart rate in glaucomatous dogs. Vet Ophthalmol. 2006;9(4):245-9. PMID: 16771760.
- Bayraktar S, Hondur G, Şekeroğlu MA, Cengiz Özyurt B, Şen E. The long-term effects of topical latanoprost 0.005% treatment on pupillary functions: a 2-year longitudinal study. Eur J Ophthalmol. 2024;34(5):1497-505. PMID: 38238940.
- Ba Ali S, Sander B, Brøndsted AE, Lund-Andersen H. Effect of topical anti-glaucoma medications on late pupillary light reflex, as evaluated by pupillometry. Front Neurol. 2015;6:93. PMID: 25972838; PMCID: PMC4413669.
- Romagnoli M, Amore G, Avanzini P, Carelli V, La Morgia C. Chromatic pupillometry for evaluating melanopsin retinal ganglion cell function in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: a review. Front Psychol. 2024;14:1295129. PMID: 38259552; PMCID: PMC10801184.
- Bista Karki S, Coppell KJ, Mitchell LV, Ogbuehi KC. Dynamic pupillometry in Type 2 diabetes: pupillary autonomic dysfunction and the severity of diabetic retinopathy. Clin Ophthalmol. 2020;14:3923-30. PMID: 33244218; PMCID: PMC7683350.
- Bayraktar S, Hondur G, Şekeroğlu MA, Şen E. Evaluation of static and dynamic pupillary functions in early-stage primary open angle glaucoma. J Glaucoma. 2023;32(7):e90-e94. PMID: 36971579.
- Yang J, Zhang X, Zhong M, Bai Y, Liu W, Hu J, et al. Effects of brimonidine tartrate 0.2 and 0.15% ophthalmic solution on the static and dynamic pupil characteristics. Front Med (Lausanne). 2023;10:1160414. PMID: 37256086; PMCID: PMC10225522.
- Kato COS, Shimizu K, Kamiya K, Ishikawa H, Igarashi A. Effects of brimonidine tartrate 0.1% ophthalmic solution on the pupil, refraction, and light reflex. Sci Rep. 2018;8(1):9003. PMID: 29899357; PMCID: PMC5998017.
- Cankurtaran V, Tekin K. Effects of a single dose of topical brimonidine 0.15% on anterior segment morphology, pupil characteristics, and choroidal thickness in healthy subjects. Eye Contact Lens. 2021;47(6):323-9. PMID: 32443008.
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. The age-related eye disease study (AREDS) system for classifying cataracts from photographs: AREDS report no. 4. Am J Ophthalmol. 2001;131(2):167-75. PMID: 11228291; PMCID: PMC2032014.
- Tekin K, Kiziltoprak H, Sekeroglu MA, Yetkin E, Bayraktar S, Yilmazbas P. Static and dynamic pupil characteristics in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. Clin Exp Optom. 2020;103(3):332-8. PMID: 31364197.
- Nyholm B, Obling L, Hassager C, Grand J, Møller J, Othman M, et al. Superior reproducibility and repeatability in automated quantitative pupillometry compared to standard manual assessment, and quantitative pupillary response parameters present high reliability in critically ill cardiac patients. PLoS One. 2022;17(7):e0272303. PMID: 35901103; PMCID: PMC9333219.
- Herbst K, Sander B, Milea D, Lund-Andersen H, Kawasaki A. Test-retest repeatability of the pupil light response to blue and red light stimuli in normal human eyes using a novel pupillometer. Front Neurol. 2011;2:10. PMID: 21442043; PMCID: PMC3057437.
- Park HL, Jung SH, Park SH, Park CK. Detecting autonomic dysfunction in patients with glaucoma using dynamic pupillometry. Medicine (Baltimore). 2019;98(11):e14658. PMID: 30882629; PMCID: PMC6426567.
- Graur S, Siegle G. Pupillary motility: bringing neuroscience to the psychiatry clinic of the future. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013;13(8):365. PMID: 23780801; PMCID: PMC3951920.
- Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Doguizi S, Inanc M, Yilmazbas P. Static and dynamic pupillometry data of healthy individuals. Clin Exp Optom. 2018;101(5):659-65. PMID: 29356077.
- Martucci A, Cesario M, Napoli D, Sorge RP, Ricci F, Mancino R, et al. Evaluation of pupillary response to light in patients with glaucoma: a study using computerized pupillometry. Int Ophthalmol. 2014;34(6):1241-7. PMID: 24550056.
- Adkins JC, Balfour JA. Brimonidine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. Drugs Aging. 1998;12(3):225-41. PMID: 9534022.
- Shemesh G, Moisseiev E, Lazar M, Kesler A. Effect of brimonidine tartrate 0.10% ophthalmic solution on pupil diameter. J Cataract Refract Surg. 2011;37(3):486-9. PMID: 21333872.
- Nejad M, Lin SR, Hwang LH, Landig M, Al-Hashimi S, Bartlett JD. Effect of over-the-counter brimonidine tartrate 0.025% ophthalmic solution on pupil size in healthy adults. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021;259(11):3333-8. PMID: 34251483; PMCID: PMC8523379.

-
27. Marx-Gross S, Krummenauer F, Dick HB, Pfeiffer N. Brimonidine versus dapiprazole: Influence on pupil size at various illumination levels. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(7):1372-6. PMID: 16105609.
28. Marchini G, Ghilotti G, Bonadimani M, Babighian S. Effects of 0.005% latanoprost on ocular anterior structures and ciliary body thickness. *J Glaucoma*. 2003;12(4):295-300. PMID: 12897573.
29. Dinslage S, Diestelhorst M, Kühner H, Kriegelstein GK. Der einfluss von latanoprost 0,005% auf die pupillenreaktion des menschlichen auges [The effect of latanoprost 0.005% on pupillary reaction of the human eye]. *Ophthalmologe*. 2000;97(6):396-401. German. Erratum in: *Ophthalmologe* 2000;97(8):536. PMID: 10916381.
30. McDonald JE, Kiland JA, Kaufman PL, Bentley E, Ellinwood NM, McLellan GJ. Effect of topical latanoprost 0.005% on intraocular pressure and pupil diameter in normal and glaucomatous cats. *Vet Ophthalmol*. 2016;19 Suppl 1(Suppl 1):13-23. PMID: 26183373; PMCID: PMC4755930.
31. Herbst K, Sander B, Lund-Andersen H, Broendsted AE, Kessel L, Hansen MS, et al. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell function in relation to age: a pupillometric study in humans with special reference to the age-related optic properties of the lens. *BMC Ophthalmol*. 2012;12:4. PMID: 22471313; PMCID: PMC3411473.
32. Kankipati L, Girkin CA, Gamlin PD. The post-illumination pupil response is reduced in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(5):2287-92. PMID: 21212172; PMCID: PMC3080733.
33. Pillai MR, Sinha S, Aggarwal P, Ravindran RD, Privitera CM. Quantification of RAPD by an automated pupillometer in asymmetric glaucoma and its correlation with manual pupillary assessment. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(2):227-32. PMID: 30672475; PMCID: PMC6376805.
34. Quan Y, Duan H, Zhan Z, Shen Y, Lin R, Liu T, et al. Binocular head-mounted chromatic pupillometry can detect structural and functional loss in glaucoma. *Front Neurosci*. 2023;17:1187619. PMID: 37456990; PMCID: PMC10346847.