

Primer Açık Açılı Glokomda Timolol Maleat, Betaxolol HCl ve Carteolol'ün Göz İçi Basıncı Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF THE EFFECTS OF TIMOLOL MALEATE, BETAXOLOL HCl AND CARTEOLOL ON INTRAOCULAR PRESSURE IN THE TREATMENT OF PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

Erdoğan AYDIN*, Haluk ERTÜRK**, Bülent YAZICI***

* Araş.Gör.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Prof.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

*** Uz.Dr., Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, BURSA

Özet

Bu çalışma ile, primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı almış hastalarda %0,5 timolol maleate, %0.5 betaxolol hidroklorid ve %2'lik carteolol'un GİB üzerindeki etkileri değerlendirildi. Timolol maleat %0.5 grubunda 14 hastanın 21 gözü, betaxolol HCl %0.5 grubunda 15 hastanın 23 gözü ve carteolol %2 grubunda 13 hastanın 25 gözü değerlendirmeye alınmıştır. Olguların muayenelerinde, görme keskinliği, applanasyon tonometresi ile GİB ölçümü, Goldmann'ın üç aynalı kontakt lensi ile fundus ve gonyoskopik muayeneleri ve Bilgisayarlı Görme Alanı (BSGA) yapıldı. Olgular 3 ay ara ile, timolol grubunda 37,64±12,74 ay, betaxolol grubunda 39,93±13,02 ay, carteolol %2 grubunda 25,15±5,14 ay takip edildi. Tedavi öncesi ve sonrası bulgular karşılaştırıldı. 15 Aylık izlem süresinde ilk 3 ayda timolol ve carteolol gruplarında daha belirgin olmak üzere, her üç grupta da ortalama GİB'lerinde başlangıca göre belirgin bir düşme görüldü ($p<0,05$). 3.- 6. Aylar arasında carteolol grubundaki ortalama GİB düşüşü, betaxolol ve timolol gruplarından daha fazla bulundu. 6. aydan sonra her üç grubun kendi içindeki ortalama GİB'lerinde belirgin düşme gözlenmedi ($p>0,05$). Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Timolol %0,5, betaxolol %0,5 ve carteolol %2 GİB'nı sırasıyla %25,12, %23,59 ve %25,79 oranında düşürmüştür. Fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Carteolol %2'nin, 6 aylık dönemde en az Timolol %0.5 kadar etkili beta bir beta bloker ajan olduğu görülmüştür. Altıncı aydan sonra tüm gruplarda GİB düşürücü etkilerin birbirlerine eşit düzeyde oldukları görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Timolol maleate %0.5, Betaxolol HCl %0.5, Carteolol %2, Primer açık açılı glokom

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:92-97

Geliş Tarihi: 09.06.1999

Yazışma Adresi: Dr.Erdoğan AYDIN
Hastane Cad. No : 44/7
44300, MALATYA

Summary

The aim of this study was to compare the effects of timolol, betaxolol and carteolol upon reducing intraocular pressure in PAAG. Twenty-one eyes of the 14 patients in timolol group, 23 eyes of 15 patients in betaxolol group and 25 eyes of 13 patients in carteolol group were included in this study. Visual acuity, intraocular pressure (IOP), optic nerve head, computerized visual field test were detected. Patients in timolol group were followed up for 37,64 ± 12,74 months, in betaxolol group for 39,93 ± 13,02 months and in carteolol group for 25,15 ± 5,14 months with 3 months interval. During three months, the mean IOP was significantly decreased in timolol and carteolol groups, but not in betaxolol group compared to the baseline. Between 3 and 6 months, reduction in mean IOP was more in carteolol group than in both betaxolol and timolol groups. After six months, mean IOP decrease was not remarkably different among the groups ($p>0,05$). Reduction in mean IOP in timolol, betaxolol and carteolol groups during the follow-up were 25.12%, 23.59% and 25.79% respectively. It was not significantly different in the groups ($p>0,05$).

It was found that carteolol was at least as effective as timolol maleate during the initial 6 months period. At the following period in all groups lowering effects of each topical beta-blockers on intraocular pressure were similarly equal.

Key Words: Timolol maleate 0.05%,
Betaxolol HCl 0.05%,
Carteolol 2%,
Primary open angle glaucoma

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:92-97

Göz içi basınç (GİB) artışı, glokomatöz optik atrofi ve görme alanı (GA) kaybına sebep olan, kontrol edebildiğimiz tek faktördür. Bu amaçla topikal uygulanan β blokerler PAAG ve oküler hipertansiyonun (OH) tıbbi tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlar olmuşlardır. Bu sınıf ilaçların prototip birleşimi timolol maleate olup, 1978 yılından günümüze değin kullanıma giren β blokerlerin (Levabunolol, metipronolol, betaxolol, carteolol) karşılaştırılmalarında referans olmuştur (1-4). Ancak selektif olmayan β bloker, timolol maleate, belirgin lokal ve sistemik yan etkilere sebep olmaktadır. PAAG ve OH' lu hastaların ileri yaşta olmaları nedeniyle daha az yan etkiye sahip, etkin bir biçimde GİB'ni düşüren ve GA' nı koruyan ajanlara ihtiyaç duyulmuştur.

Kardiyoselektif bir β bloker olan betaxolol'un, karşılaştırmalı çalışmalarda GİB'ni düşürmede etkili ve güvenilir ilaç olduğu, aynı zamanda nöroprotektif özelliği gösterilmiştir (4-9). Carteolol ise uzun etki süreli, tek intrasek sempatomimetik aktivitesi (ISA) olan ve selektif olmayan β blokerdir. Bu özelliği ile sistemik beta-blokaj etkisini azaltarak yan etki insidansını düşürmektedir. Yapılan pilot çalışmalarda, carteolol'un GİB düşürücü etkisinin timolola yakın olduğu gösterilmiştir (10-12). GİB düşürmedeki etkinliği, nöroprotektif özelliği ve yan etkileriyle ilgili karşılaştırmalı çalışmalar halen devam etmektedir. ISA etkisi olan carteolol hem direkt agonist etki ile hem de vasküler endotelden vazodilatör maddelerin salınımıyla dilatasyon meydana getirir (13-15). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile optik sinir başı kan akımında da artışa sebep olduğu gösterilmiştir (16,17). Özellikle glokomun vasküler komponenti dikkate alındığında, optik sinir kan akımını arttıracak bu tip etkisi olan β blokerlerin önemi artmaktadır.

Biz de çalışmamızda %0,5 timolol maleate, %0,5 betaxolol hidroklorid ve %2'lik carteolol'un GİB'ı üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

U.Ü. Tıp Fak. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom biriminde Kasım1992-Temmuz 1998 tarihleri arasında üç grupta izlenen PAAG'lu toplam 42 hastanın 79 gözüne timolol maleate %0.5, betaxolol hidroklorid %0.5 ve carteolol %2 tedavileri uygulanmıştır.

Olgularda PAAG tanısı, GİB 22 mmHg ve üstünde olması, glokomatöz görme alanı defekti ya da optik sinir başında çukurlaşma, kriterlerinden en az ikisi temel alınarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgular yeni teşhis edilmiş ya da yalnızca timolol maleate %0.5 tedavisi alan olgulardan oluşmaktaydı. Daha önce timolol tedavisi alan 4 olgu, en az iki haftalık "washout periodu" sonrası betaxolol ve carteolol gruplarında çalışmaya dahil edildi.

Timololdan başka antiglokomatöz ilaç almış olanlar, daha önceki aylarda herhangi bir sistemik beta bloker almış olanlar, trisiklik anti depresan ve monoaminoksidaz inhibitörü (MAOI) alanlar, astımı olan, tekrarlayan solunum rahatsızlığı olanlar, 2. ya da 3. derece kalp bloğu olanlar, daha önce miyokard enfarktüsü geçirenler, kalp yetmezliği olanlar, dinlenme esnasında kalp atım hızı 55 den aşağı ve 90 atım / dakika dan fazla olanlar, periferik vasküler hastalığı olanlar, okular enfeksiyon veya enflamasyonu olanlar, korneal travma veya göz içi cerrahisi geçirenler çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca sekonder ve dar açılı glokomlu olgular, kontakt lens kullananlar, diyabetik retinopatisi olanlar, "myastenia graves"i olanlar, belirgin kataraktlı hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Görme alanı incelemesi öncesi görme keskinliği 5/10 altındaki hastalar, sferik olarak 5.00 diyoptriden fazla miyopisi ve hipermetropisi bulunanlar ve 1.5 diyoptriden fazla astigmatizm ası olanlar değerlendirmeye alınmadı. Görme alanı incelemesinin HFA ölçülerine uygun olmasına, "pattern" ve "total deviation" haritaları arasında uyumsuzluk bulunmamasına da dikkat edildi.

Carteolol grubunda 1 hasta, betaxolol grubunda 1 hastanın ailesinde glokom hikayesi mevcuttu. Tüm hastalar hastalıklarıyla ilgili bilgilendirildiler.

Başlangıç GİB, Goldmann applanasyon tonometrisiyle günde iki kez 4 saat arayla ardışık iki gün ölçüldü. Başlangıç periyodunda ve tedavi sonunda, 4 dakikalık dinlenme sonrası sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp atım hızı ölçüldü.

Glokom birimimizde hastaların her üç ayda bir kontrol muayeneleri yapıldı. Her hasta, kullandıkları ilacın oküler ve sistemik etkileri yönünden sorgulandı. Kontrol muayenesinde Snellen eşeli ile tashihli görme keskinliği, biyomikroskopi ile ön segment incelemesi, GİB ölçümü, gonioskopi ve indirekt fundoskopik değerlendirme yapıldı. Stabil olgularda 6 ay-1 yıl aralıklarla, stabil olmayan olgularda 3 ayda bir olmak üzere Humphrey bilgisayarlı perimetreye görme alanı muayeneleri tekrarlandı. Görme alanı muayeneleri HFA, STATPAC-1 in tam eşik değer stratejisini uygulayan santral 24-2 ve 30-2 eşik değer programlarıyla çapı III olan beyaz üzerine beyaz uyaran kullanılarak yapıldı. Görme alanı kayıpları, ortalama generalize hassasiyet kaybını ifade eden "mean deviation" (MD) ve lokalize görme alanı kaybını ifade eden "Corrected Pattern Standard Deviation" (CPSD) parametreleriyle değerlendirildi.

Muayene güvenilirliği HFA için önerilen ölçütlere göre belirlendi. Güvenilirlik testlerinde fiksasyon kaybı oranı %33, yanlış-pozitif ve negatif yanıt oranı %33'den fazla olan, kısa süreli fluktuasyon'u 4.0 dB' i aşan görme alanları, güvenilir olarak kabul edildi. "Pattern" ve "-

total deviation" skalaları arasında uyumsuzluk olan görme alanları da çalışma dışı bırakıldı. Öğrenme etkisinin yol açtığı yüksek fluktuasyonun etkisinden kaçınmak için hastaların ilk görme alanları dışarıda bırakılıp diğerleri çalışma kapsamına alındı.

Üç grubun tedavi süresince GİB'larındaki değişim tedavi başlangıcına göre, grup içi karşılaştırmalarda "-paired-t" testi, gruplar arası karşılaştırmada "One way ANOVA" ve "Least significant difference" (LSD) testleri kullanılmıştır. Bu karşılaştırmalarda 4.5 versiyon STATISTICA programından yararlanılmıştır.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 42 hastanın 17'si erkek (%40.47) ve 25'i kadın (%59.52) idi. Timolol maleate grubundaki 14 hastanın 7'si erkek (%50) 7'si kadın (%50), Betaxolol grubundaki 15 hastanın 7'si erkek (%46.66), 8'i kadın (% 53.33), carteolol grubundaki 13 hastanın 3'ü erkek (%23.07), 10'u kadın (%76.92) dı.

Hastaların yaş dağılımı timolol maleate %0.5 uygulanan grupta 53-78 olup, ortalama yaş 65.93±6.28, betaxolol %0.5 uygulanan grupta 44-78 olup, ortalama yaş 58.06±10.0 carteolol %2 uygulanan grupta yaş dağılımı 46-87 olup, ortalama yaş 60.61±11.35 idi.

GİB, timolol olan grupta tedavi öncesi dönemde 22-28 mmHg ortalama 23.52±1.97 mmHg, betaxolol alan grupta 22-31 mmHg ortalama 24.12±2.45 mmHg, carteolol alan grupta 22-28 mmHg ortalama 23.14±1.45 mmHg idi. Tedavi süresince timolol alan grupta GİB 11-23 mmHg, betaxolol alan grupta 13 mmHg-24 mmHg, carteolol grubunda 12-24 mmHg arasında değişmekteydi (Tablo 2). Üç grup arasında yaş ve başlangıç (baseline) GİB yönünden anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Cinsiyet yönünden carteolol grubunda kadın (K) / erkek (E) oranı diğer iki gruba göre anlamlıydı. 42 hastanın 38'i (%90.47) yeni teşhis edilmiş ve daha önce ilaç kullanmamıştı. Betaxolol grubundan 4 hasta (%9.5) 1 ay süreyle timolol kullanmıştı. Ortalama takip süresi timolol grubunda 37,64±12,74 ay (15-55 ay), betaxolol

grubunda 39,93±13,02 ay (15-62ay), carteolol %2 grubunda 25,15 ±5,14 ay (18-33 ay) idi.

Görme alanı muayeneleri arasındaki ortalama süre timolol grubunda 10,63±5,21 ay (2-22,5 ay); betaxolol grubunda 10,09±4,07 ay (4-19,5 ay); carteolol grubunda 10,26±3,35 (5-16,5 ay) idi. Hastaların PAAG tanımına uygun olan ve takibimizde engelleyici durumu olmayan gözlerine ait görme alanlarından güvenilirlik ölçütlerine uyan, öğrenme etkisinin bertaraf edildiği gruplar arasında tedavi öncesi görme alanı sayısı 1-2 arasında değişiyordu. Tedavi süresince görme alanı sayısı timolol grubunda 3-4, betaxolol grubunda 3-4, carteolol grubunda 2-3 arasında değişmekteydi.

15 Aylık izlem süresinde ilk 3 ayda timolol, carteolol gruplarında daha belirgin olmak üzere, her üç grupta da ortalama GİB'larında başlangıca göre belirgin bir düşme görüldü ($p<0,05$). Fakat gruplar arası karşılaştırmada ise istatistiki anlamlılık yoktu ($p>0,05$). 3.- 6. aylar arasında carteolol grubundaki ortalama GİB düşüşü, betaxolol ve timolol gruplarından daha fazlaydı. Fakat gruplar arası karşılaştırma istatistiki olarak anlamlı değildi. 6. aydan sonra her üç grubun kendi içindeki ortalama GİB'larında belirgin düşüş gözlenmedi ($p>0,05$). Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda istatistiki anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$) (Şekil 1).

Gruplar içi tedavi öncesi ve tedavi sonu yapılan karşılaştırmalarda betaxolol' un, timolol ve carteolol gruplarına göre ortalama hassasiyet kaybını azaltmada istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Her üç grupta da grup içi başlangıç ve tedavi sonu CPSD'lar arasında görülen düzelme, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Carteolol grubunda 1 hastanın 2 gözüne 21. ayda pilokarpin %2 eklenmiş olup, diğer 1 hastanın 2 gözüne de GİB yüksekliği ve çukurlaşmada artış sebebiyle 27. ayda bilateral trabekülektomi yapılmıştır.

Betaxolol grubunda 2 hastanın birer gözüne 30. ve 39. aylarda propine tedavisi eklenmiş olup, bir hastanın sol gözüne 27. ayda (Laser trabekülo plasti) LTP uygu-

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

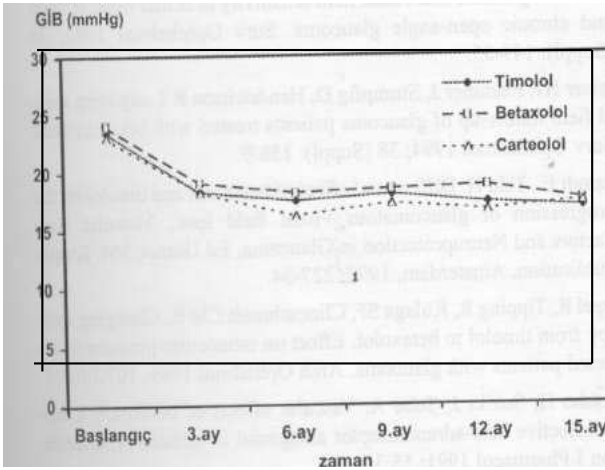
| | Timolol | Betaxolol | Carteolol |
|----------------------------|-------------|-------------|------------|
| Yaş (yıl) | | | |
| Ortalama ± standart sapma | 65.92±6.28 | 8.06±10.0 | 60±11.35 |
| Değişim aralığı | 53-78 | 44-78 | 46-87 |
| Cinsiyet | | | |
| Erkek | 7 | 7 | 3 |
| Kadın | 7 | 8 | 10 |
| Ortalama takip süresi (Ay) | 37.64±12.74 | 39.93±13.02 | 25.15±5.14 |

Tablo 2. Timolol %0.5, betaxolol %0.5, carteolol %2'nin GİB'na etkisi

| T.Süresi | Timolol Ort. GiB | Betaxolol Ort. GiB | Carteolol Ort. GiB |
|-----------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| Başlangıç | 23.52±1.97 | 24.12±2.45 | 23.14±1.45 |
| 3. ay | 18.30±2.05 | 19.08±2.03 | 18.29±3.40 |
| 6. ay | 17.52±2.82 | 18.24±2.24 | 16.23±2.44 |
| 9. ay | 18.09±1.72 | 18.52±2.66 | 17.28±2.83 |
| 12. ay | 17.30±1.84 | 18.76±2.61 | 16.67±2.76 |
| 15. ay | 16.91±3.28 | 17.52±2.69 | 17.38±2.90 |

Tablo 3. Tedavi süresince gruplarda ek tedavi gerektiren olgular

| Tedavi süresince uygulanan ek tedaviler | Timolol | Betaxolol | Carteolol |
|---|---------|-----------------|-----------------|
| Propine | - | 2 hasta (2 göz) | 1 hasta (2 göz) |
| Pilokarpin | - | - | 1 hasta (2 göz) |
| LTP | - | 1 hasta (2 göz) | - |
| Trabekülektomi | - | - | 1 hasta (2 göz) |

**Şekil 1.** Timolol, betaxolol ve carteolol gruplarında ortalama GİB değişiklikleri.

lanmıştır. Betaxolol grubunda bir hasta da 24. ayda takipten çıkmıştır (Tablo 3).

Carteolol %2 grubunda 1 hastada ilaca bağlı uykusuzluk, bir hastada da aşırı kaşıntı ve kızarıklık görüldü. Diğer gruplarda yan etki görülmedi.

Tartışma

β adrenerjik inhibitörler yada β blokerler GİB'ni düşürmek için en yaygın olarak kullanılan ajanlardır. β blokerlerin ayrımları; selektiviteleri, parsiyel agonist ya da intrensek sempatomimetik aktivitesi olup olmasına, adrenerjik bloke edici potansiyellerine, membran stabilize edici aktivitelere ve farmakokinetik karakteristiklerine göre yapılmaktadır.

Prototip oftalmik β bloker olması ve uzun yıllardır kullanılması sebebiyle timolol, karşılaştırma için referans kabul edilmektedir. Timolol maleate glokom tedavisi için topikal olarak kullanılan ilk β bloker olup, günümüzde en yaygın olarak yazılan ajan olmayı sürdürmektedir. Timolol' un kullanımına başlanmasından günümüze kadar, selektif olmayan yeni β blokörler (levobunolol hidroklorid, metipranolol ve carteolol) GİB düşürücü ajan olarak piyasaya çıkmıştır. Ayrıca β -1 selektif bloker olan betaxolol hidroklorid 1985 yılından beri kullanılmaktadır.

Glokom tedavisinin amacı görsel fonksiyonun devamını sağlamaktır. İyi bilinmektedir ki artmış GİB, ilerleyen GA harabiyeti için bir risk faktörüdür (18,19). GİB normalden daha yüksek olan hastalar içinde görme fonksiyonları stabil kalanlar olabileceği gibi, normal ya da iyi kontrol edilmiş GİB olan bazı hastalarda görme alanı kaybında artış gözlenebilir. Collignon-Brach, PAAG ve OH'lu 19 hastanın 2 yıllık takibinde %0,5 timolol'un, betaxolol %0,5'a göre GİB'da sağladığı düşüşün anlamlı olduğunu bildirmiştir ($p < 0,03$) (6). Allen ve arkadaşları, PAAG'lu 38 hasta üzerinde yaptıkları betaxolol ve timolol'un ile karşılaştırmalı 6 aylık çalışmada, timolol' un GİB azaltmasını betaxolola göre anlamlı bildirmişlerdir ($p < 0,04$) (20). Kaiser ve arkadaşları, PAAG'lu 48 hastalı 18 ay izlenen bir seride timololun GİB üzerinde etkisinin betaxololden daha iyi olduğunu bulmuşlardır ($p > 0,05$) (7). Stewart ve arkadaşlarının çalışmalarında, %0,5 betaxolol ve %0,5 timolol'un GİB düşürmedeki etkisi karşılaştırılmış, timolol'un daha fazla olmak üzere her iki ilacın, tedavinin ilk haftası içinde GİB'ni belirgin olarak düşürdüğü ve 26 hafta boyunca sabit kaldığını belirtmektedirler ($p > 0,05$) (21). Messmer ve arkadaşlarının, PAAG'lu 36 hasta ve 72 göz üzerinde yaptıkları 18 aylık çalışmalarında %0,5'lik Timolol'un GİB düşürmede %0,5'lik betaxololden daha etkili olduğu bildirmişlerdir ($p > 0,05$) (4). Taşındı ve arkadaşlarının 75 PAAG'lu hasta üzerinde yaptıkları 4 yıllık prospektif çalışmada, betaxolol'un GİB düşürmede timolol grubuna göre daha az etkili olduğu bulmuşlardır ($p > 0,05$) (8).

Bizim çalışmamızda izlem süresince, timolol grubundaki 14 hastanın 23 gözünde GİB düşüşü, betaxolol grubunda 15 hastanın 25 gözünde göre daha belirgin olduğu görülmüş, ancak iki grup arasındaki karşılaştır-

mada istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu çalışmalar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir (4,7,8,21). Flammer ve arkadaşları, PAAG'lu 120 hasta üzerinde timolol ve carteolol ile yaptıkları çalışmada, timolol'un daha fazla olmak üzere her iki ilacın GİB'ni belirgin olarak düşürdüğünü bildirmişlerdir (12). Stewart arkadaşlarının, PAAG'lu 105 hastalık seride %1 ve %2 carteolol ile %0,5'lik timolol'un 3 aylık takip süresince, GİB'ni her iki grupta da etkili olarak düşürdüğünü belirtmişlerdir (21). Scoville ve ark %1'lik carteolol'u ve %0.25'lik timolol'u 4 hafta süreyle kullandıkları 116 hastalık bir seride 1 haftalık tedaviden sonra, her iki grubun GİB düşürmede anlamlı olduğu görülmüştür. Başlangıç değerleri dahil edilerek bir analiz yapıldığında iki grup arasında GİB üzerine etkileri açısından istatistiksel anlamlılık olmadığını bildirmişlerdir (0.92) (22).

Ocakoglu ve arkadaşları, 1 aylık izlem süresinde %2'lik carteolol ve %1'lik carteolol OH'u PAAG'lu grupta karşılaştırmış, %2'lik carteolol'un %1'lik Carteolola göre daha etkili olduğunu belirtmesine rağmen GİB düşürücü etkileri arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0.05$). Ocakoglu ve arkadaşlarının çalışmasında timolol grubu alınmamış olup, 1 ay gibi kısa süreli takipleri mevcuttur (23).

Bizim çalışmamızda bu çalışmalarda olduğu gibi her iki grubunda GİB'ni düşürmede etkili olduğu görülmüş, fakat gruplar arasında istatistiki anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (21-23). Olgu sayımızın sınırlı olması, olgularımızın farklı glokom evrelerinde olması, takip sürelerindeki farklılıklarının, sonuçlarımız üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

GİB düşürülmesine rağmen tedavide hastaların görme alanlarında kötüleşmenin olması, araştırmacıları β blokerlerin pulsatil oküler kan akımı (POKA) üzerindeki etkilerine yönlendirmiştir. Selektif olmayan beta-blokerlerin POKA'yı belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (24). Van Buskirk, koroid damarlarında, retinal arter ve venlerdeki reseptörlerin β -2'nin alt grubunda olduğu göstermiş olup, selektif β blokerlerin POKA üzerinde olumsuz etkisinin daha az olduğunu bildirmiştir (25). Ayrıca betaxolol'un siliyer arterlerde direkt vazodilatör etkisinin olduğu, betaxolol'un bu etkisinin timololdan 10 kat, carteololdan 6 kat fazla olduğu bulunmuştur (26,27). Tamaki ve arkadaşları, carteolol'un insanlarda 3 hafta kullanımının optik sinir başı kan akımını arttırdığını gösterirken, Yamazaki ve arkadaşlarının, carteolol ve timolol'un sağlıklı gönüllülerdeki karşılaştırmasında carteolol'un, timolola göre pulsatil volem değişikliklerini (PVC) belirgin olarak arttırdığını bildirmişlerdir (16,17). Ocakoglu ve arkadaşlarının %2'lik carteolol'un tek doz uygulamasında 1. ve 2. saatte hem GİB da etkin düşme sağlandığını,

hem de retinal damar çaplarında artışlar tespit etmişlerdir (28).

Bu çalışmada carteolol'un erken dönemde GİB düşürücü etkisinin timolol uygulanan gruptaki kadar belirgin olması ve yan etki profilinin daha az olması sebebiyle daha kolay tolere edilebilmesi, iyi bir alternatif sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tüm beta-blokerler GİB'ni anlamlı olarak düşürdükleri için, ilaç seçimi çoğunlukla ilacın yan etki profiline bağlıdır. Özellikle kardioselektivite ve İSA yan etkilerin belirlenmesinde çok önemlidir. Carteolol'un sistemik yan etkileri ile ilgili çalışmalar sağlıklı gönüllüler üzerinde yoğunlaşmış olup, çalışmaların kardiyovasküler sistem hastalığı olan yaşlı hastalar üzerinde yürütülecek yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hart WM Jr., Becker B. Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 173-5.
2. Atkins JM, Pugh BR Jr, Timewell RM. Betaxolol and timolol: A comparison of efficacy and side effects, *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 42-5.
3. Katz IM, Hubbard WA, Getson AJ, Gould AL. Intraocular pressure decrease in normal volunteers following timolol ophthalmic solution. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1976; 15:489-92.
4. Messmer C, Stumpf D, Flammer J. Influence of betaxolol and timolol on the visual fields of patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 678-81.
5. Collignon-Brach J. Long-term effect of topical beta-blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and chronic open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1994; 38 (Suppl): 149-55.
6. Kaiser HJ, Flammer J, Stumpf D, Hendrickson P. Long-term visual field follow-up of glaucoma patients treated with beta-blockers. *Surv Ophthalmol* 1994; 38 (Suppl): 156-9.
7. Taşındı E., Talu H. Differential effect of betaxolol and timolol on the progression of glaucomatous visual field loss., *Vascular Risk Factors and Neuroprotection in Glaucoma*, Ed Drance SM. Kugler Publication, Amsterdam, 1997: 227-34.
8. Vogel R, Tipping R, Kulaga SF, Clineschmidt CM R. Changing therapy from timolol to betaxolol. Effect on intraocular pressure in selected patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1303-7.
9. Bessho H, Suzuki J, Tobe A. Vascular effects of betaxolol; a cardioselective beta-adrenoreceptor antagonist in isolated rat arteries. *Jpn J Pharmacol* 1991; 55:351-8.
10. Behrens-Baumann W., Kimmich F, Walt JG, Lue J. A Comparison of the ocular hypotensive efficacy and systemic safety of 0.5% levobunolol and 2% carteolol. *Ophthalmologica* 1994; 208:32-6.
11. Van Husen H. 1% carteolol hydrochloride eyedrops: long-term experience in the treatment of chronic open-angle glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1986; 189: 491-5.
12. Flammer J, Kitazawa Y, Bonomi L, Mills B, Fsadni M, Dorigo MT, Shirato S, Journal B, Chavy B, Chevallier B, et al. Influence of carteolol and timolol on IOP an visual fields in glaucoma: a multi-center, double-masked, prospective study. *Eur J Ophthalmol* 1992; 2: 169-74.
13. Janczewski P, Boulanger C, Iqbal A, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent effects of carteolol, *The J. Pharmacol. Exp Ther* 1988; 247:590-5.

- 14.Greenberg S, Diecke FPJ. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: New concepts and new findings Drug Development Research 1988; 12:131-49.
- 15.Moncada S, Higgs EA. Nitric oxide explains EDRF, Drugs News and Perspectives 1988, 1: 17-21.
- 16.Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M, Tomidokoro A. Effect of topical beta-blockers on tissue blood flow in the human optic nerve head. Curr Eye Res 1997; 16 :1102-10.
- 17.Yamazaki S, Baba H. Acute effect of topical carteolol on ocular pulsatile volume change. Acta Ophthalmol (Copenh) 1993; 71: 760-4.
- 18.Crick RP, Vogel R, Newson RB, Shipley MJ, Blackmore H, Palmer A, Bulpitt CJ. The visual field in chronic simple glaucoma and ocular hypertension; its character, progress, relationship to the level of intraocular pressure and response to treatment Eye 1989; 3:536-46.
- 19.Berry DP Jr, Van Buskirk EM, Shields MB. Betaxolol and timolol. A comparison of efficacy and side effects. Arch Ophthalmol 1984; 102: 42-5.
- 20.Allen RC, Hertzmark E, Walker AM, Epstein DL. A double-masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 1986; 15: 101: 535-41.
- 21.Stewart RH, Kimbrough RL, Ward RL. Betaxolol vs timolol. A six-month double-blind comparison. Arch Ophthalmol 1986; 104(1): 46-8.
- 22.Scoville B, Mueller B, White BG, Krieglstein GK. A double-masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension. Am J Ophthalmol 1988; 105:150-4.
- 23.Ocakoglu Ö, Tamçelik N, Akdeniz B, Dirican A. Oküler hipertansiyonlu ve primer açık açılı glokomlularda %1 ve %2'lik carteolol'un göz içi basıncı ve kardiyak hemodinamiğe olan etkilerinin incelenmesi. T Oft Gaz ,1996; 26:87-91.
- 24.Tuna T, Aykent N, Köklü G, Fırat E. Primer açık açılı glokomda betaxolol kullanımı ve görme alanına etkiler. XXVIII. U.Türk Oft. Kong Bült. Doğan ÖK, Aydın RC ed. Antalya-1994: 3:1071-2.
- 25.Van Buskirk EM, Bacon DR, Fahrenbach WH. Ciliary vasoconstriction after topical adrenergic drugs. Am J Ophthalmol 1990; 109: 511-7.
- 26.Carenini AB, Sibour G, Boles Carenini B. Differences in the long-term effect of timolol and betaxolol on the pulsatile ocular blood flow. Surv Ophthalmol 1994; 38 Suppl: 118-24.
- 27.Hester RK, Chen Z, Becker EJ, McLaughlin M, DeSantis L. The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. Surv Ophthalmol 1994; 38 Suppl: 125-34.
- 28.Ocakoglu Ö, Müftüoğlu G, Yolar M, Özkan Ş. Tek doz %2 carteolol uygulamasının normal şahıslarda retina damar çapları ve göz içi basıncı üzerindeki etkilerinin incelenmesi. T Oft Gaz 1996; 26: 50-5.