

# Migren Hastalarında Betaksolol ve Flunarizinin Görme Alanı ve Göziçi Basınç Üzerindeki Etkisi

## EFFECTS OF BETAXOLOL AND FLUNARIZINE ON VISUAL FIELDS AND INTRAOCULAR PRESSURE IN MIGRAINE

Alper YARANGÜMELİ\*, Selçuk ÇOMOĞLU\*\*, Özlem GÜRBÜZ KÖZ\*,  
Atilla Halil ELHAN\*\*\*, Gülcan KURAL\*\*\*\*

\* Uz.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği,

\*\* Uz.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği,

\*\*\* Arş.Gör., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD,

\*\*\*\* Uz.Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Kliniği, Şefi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Migren hastalarında topikal betaksolol ve sistemik kalsiyum kanal blokörü flunarizinin bilgisayarlı görme alanı (BSGA) testleri ve göziçi basınçları (GİB) üzerindeki etkilerinin araştırılması

**Çalışmanın yapıldığı yer:** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz ve Nöroloji Klinikleri

**Gereç ve Yöntem:** 1999-Haziran 2000 tarihleri arasında kliniğimize migren tanısı ile sevk edilen hastalar, detaylı oftalmolojik muayeneleri, BSGA testleri ve GİB ölçümleri yapıldıktan sonra dört gruba ayrıldılar. İlk gruptaki (Grup 0) olgular ilaçsız olarak takibe alındı, ikinci gruptaki (Grup B) hastalara topikal betaksolol (2x1), üçüncü gruptaki (Grup F) hastalara flunarizin tablet (10 mg) başlandı; son gruba (Grup BF) betaksolol ve flunarizin kombinasyonu olarak verildi. Tüm hastalarda ortalama 4.2±1.2 ay sonra (3-6 ay), oftalmolojik muayeneler, GİB ölçümleri ve BSGA testleri tekrarlandı ve çalışmayı tamamlayan 51 hastanın 51 gözünün sonuçları değerlendirmeye alındı.

**Bulgular:** Grup B ve Grup BF'nin, GİB'lerindeki düşme ve tekrarlanan BSGA ortalama sapma (MD) ve düzeltilmiş patern standart sapma (CPSD) değerlerinde düzelmeye yönündeki değişim açısından diğer iki gruptan farklı olduğu bulundu. Grup F ve Grup BF'nin de migrenle ilgili yakınmalardaki olumlu değişim açısından diğer iki gruptan farklı olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Migren hastalarında, muhtemel vazospastik mekanizmaların neden olduğu perfüzyon sorunlarından etkilenmekte olan görme alanı bulgularının, topikal betaksolol tedavisiyle olumlu yönde değişim gösterdiği, sistemik kalsiyum kanal blokörü flunarizinin ise, migrenin seyri üzerinde olumlu et-kisi bulunmakla birlikte, görme alanı yönünden anlamlı etki-sinin izlenemediği sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, Görme alanı, Betaksolol, Flunarizin

T Klin Oftalmoloji 2001, 10:190-198

**Geliş Tarihi:** 02.03.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Alper YARANGÜMELİ  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hst.  
1. Göz Kliniği, ANKARA

### Summary

**Purpose:** To investigate the effects of topical betaxolol and systemic calcium channel blocker flunarizine on visual fields (VF) and intraocular pressure (IOP) in patients with migraine.

**Materials and method:** Patients with migraine who were referred to our clinic between June 1999 and June 2000 underwent detailed ophthalmologic examination. IOP measurements and VF tests were performed and patients were divided into four groups. The first group (Group 0) was followed with no medications, topical betaxolol (bid) was prescribed to the second group (Group B), oral flunarizine (10 mg daily) was prescribed to the third group (Group F), and the last group (Group BF) was assigned for combined betaxolol and flunarizine treatment. After a mean follow-up time of 4.2±1.2 months (3 to 6 months), ophthalmologic examinations, IOP measurements and VF tests were repeated, and the results of 51 cases (51 eyes) who completed the study were evaluated.

**Results:** Group B and Group BF were found to be statistically different from the other groups in terms of IOP reduction and VF improvement according to mean deviation and corrected pattern standard deviation indices in the second examinations. On the other hand, Group F and Group BF differed from the other two groups considering the improvement in migrainous complaints.

**Conclusion:** VF findings which are probably influenced by perfusion problems due to vasospastic mechanisms in migraineurs, improved following topical betaxolol treatment. However, systemic use of flunarizine -a calcium channel blocker- did not seem to be effective on visual fields although it had beneficial effects on migraine.

**Key Words:** Migraine, Visual field, Betaxolol, Flunarizine

T Klin J Ophthalmol 2001, 10:190-198

Glokomatöz optik nöropatinin oluşumunda vasküler teoriler gittikçe daha çok kabul görmekte, özellikle normotansif hastalarda dikkatli otoregülasyon bozuklukları ve vazospastik

mekanizmaların önemi üzerine çekilmektedir (1,2). Antiglokomatöz ilaçların göz içi basınçta (GİB) sağladıkları düşmenin yanı sıra, optik sinir ve retinal perfüzyona olan etkileri ile nöron koruyucu özellikleri de araştırma konusu olmaktadır (3).

Migren ve diğer vazospastik hastalıklarla glokomun birlikteliği konusunda bildirilen sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. İki klinik durum arasında anlamlı ilişki bulunmadığını bildiren popülasyon taramalarının yanında (4,5), özellikle normal tansiyonlu glokom (NTG) olgularında ve fokal iskemik optik disk görünümüne sahip hastalarda migren sıklığının fazlalığını (2,6) ve migrenli hastalarda glokomatöz görme alanı defektlerinin görülme olasılığının yüksekliğini rapor eden araştırmalar da bulunmaktadır (7,8).

Genel tanımıyla migren; episodik olarak, sıklıkla gözlerde kamaşmalar, ışık kırılmaları, skotomlar ya da görme alanı değişiklikleri şeklinde tarif edilen bir aura dönemini takiben bulantı ve/veya kusma ile birlikte başın bir yarısını tutan şiddetli ağrı ile karakterizedir. Fiziopatolojisinden başlıca intra- ve ekstrakranial anormal damarsal reaktivite sorumlu tutulmaktadır. Klasik migren aura ile birlikte anılmakta, aura tarif edilmeyen migren tipi ise adi migren olarak tanımlanmaktadır. Bu dramatik tablonun tedavi ve profilaksisinde çok çeşitli yöntem ve ilaçlar denenmiş, diyet ve stres faktörlerinin uzaklaştırılması ile ilgili önerilerin yanında; çok sayıda analjezik, non-steroid antiinflamatuvar ilaç, kafein ve ergot preparatları, semptomimetikler, sedatif, antiemetik, narkotik ilaçlar, betablokörler, trisiklik antidepressanlar ve serotonin antagonistleri tedavi protokollerinde yer almıştır (9).

Çeşitli kalsiyum kanal blokörlerinin migrenin profilaktik tedavisinde kullanımıyla ağrı sıklığı ve şiddeti açısından olumlu sonuçlar bildirilmektedir (9). Sistemik kalsiyum kanal blokörlerinin NTG tedavisinde de -özellikle vazospastik hastalarda- görme alanının ve oküler perfüzyonun korunmasında ümit verici sonuçları yayınlanmıştır (10).

Çalışmamızda migren tanısı konularak takibe alınan olgularda sistemik kalsiyum kanal blokörü flunarizin ile topikal betaksololün ayrı ayrı ve kombine kullanımlarının, görme alanları ve GİB'ları üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine Temmuz 1999-Haziran 2000 tarihleri arasında başağrısı nedeniyle başvuran hastalar, Uluslararası Başağrısı Komitesi'nin sınıflama ve kriterlerine göre (11), migren yönünden sorgulandılar. Migren tanısı konulan 82 hasta migrenin tipi ve özellikleri kaydedilerek oftalmolojik incelemelerinin yapıp takibe alınmaları amacıyla kliniğimize sevk edildi. Nörolojik muayenelerinde migren dışında nörolojik problemi bulunmayan hastalar, sistemik ek sorunlar yönünden sorgulandılar; hipertansiyon öyküsü bulunan hastalardan antihipertansif ilaç kullananlar, diabetes mellituslu hastalar, dönem dönem alınan ağrı kesiciler dışında düzenli olarak herhangi bir ilaç kullanmakta olan ve önemli bir oküler patoloji veya oküler cerrahi girişim tarif eden olgular çalışmaya dahil edilmedi ve sonuçta çalışmayı tamamlayan 51 hastanın 51 gözüne ait bulgular değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların her iki gözünde görme keskinliği ve refraksiyon muayeneleri, biyomikroskopik ön segment, ön kamara açısı ve +90 diyoptri lensle fundus muayeneleri, Goldmann aplanasyon tonometresiyle sabah saat 9:30 ila 11:00 arasında göziçi basınç (GİB) ölçümleri ve 24-2 full threshold testi ile bilgisayarlı görme alanı (BSGA) muayeneleri (HFA II version 745, Humphrey Instruments Inc, San Leandro, CA) yapıldı. Gerekliğinde presbiyopik düzeltmeler kullanıldı. İlk görme alanı muayenesinden 3 ila 7 gün sonra BSGA tekrar edildi ve öğrenme etkisinin devreden çıkarılması amacıyla ikinci görme alanı sonuçları sayısal olarak çalışmaya dahil edildi (12). Tüm görme alanı muayeneleri hastaların ağrısız ve aurasız dönemlerinde yapıldı. Hastalarda her iki göze ait görme alanları karşılaştırılarak; MD (ortalama sapma), CPSD (düzeltilmiş patern standart sapma) ve/veya yarı alan glokom testlerine (GHT) göre daha kötü olan gözlerin bulguları çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastalar dört gruba ayrıldılar; ilk gruptaki (Grup 0) olgular ilaçsız olarak takibe alındı, ikinci gruptaki (Grup B) hastalara topikal betaksolol (Betoptic, %0.5) sabah-akşam birer damla, üçüncü gruptaki (Grup F) hastalara flunarizin tablet (Sibelium, 5 mg) akşamları

2'şer adet (10 mg) başlandı (13); son gruba (Grup BF) betaksolol ve flunarizin tedavisi Grup B ve F ile aynı dozlarda ve kombine olarak verildi. Tüm hastalarda ortalama 4.2±1.2 ay sonra (3-6 ay), oftalmolojik muayeneler, GİB ölçümleri, BSGA testleri tekrarlandı, migrenle ilgili yakınmalarında düzelme olup olmadığı sorgulandı ve tedavi protokolüne uyan, kısa süreli ağrı kesici kullanımları dışında ek ilaç tedavisi almayan ve uygun zamanlarda takibe gelen 51 hastanın 51 gözünün sonuçları değerlendirmeye alındı. Buna göre Grup O'da 10, Grup F'de 15, Grup B ve BF'de ise 13'er hasta bulunmaktaydı. Gruplar yaş, cinsiyet, çukurluk / disk (C/D) oranları, migren tipi ve tedavi öncesi özellikler yönünden karşılaştırıldı.

İlk değerlendirmede, birbirini takip eden ilk iki görme alanında GHT'nin normalin dışında olduğu ve/veya CPSD p değerinin %5'den küçük olduğu ve/veya tekrarlanan görme alanlarında birbirine değen ve aynı lokalizasyonda en az 3 noktada (birinde p<0.01, diğerlerinde en az p<0.05 olmak üzere) sabit hasarın saptandığı gözler glokomatöz olarak kabul edildi (14).

Tüm gruplarda tedaviden önceki ve sonraki BSGA parametreleri (MD, CPSD, GHT), görme alanı yorumları, GİB'leri ve migrenle ilgili şikayetlerindeki değişiklikler ve ilaçla ilgili yakınmaları kaydedilerek karşılaştırmaları yapıldı. Glokomatöz defektler MD değerlerine göre erken, orta şiddette ve ileri hasar olarak gruplandı. MD değerleri -6.00 ve daha iyi olanlar erken, MD -6.00 ile -12.00 arasında olanlar orta, -12.00'den daha ağır olanlar ileri hasar olarak kabul edildi (15). Gruplarda tedavi öncesi ve sonrasında görme alanı parametrelerinin, belirtilen MD aralıkları ve CPSD'ye göre (p< %1, p %1-%5 arasında veya p>%5 olarak) dağılımları araştırıldı ve karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizde; tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis varyans analizi ve ona bağlı olarak çoklu karşılaştırma testi ile eşleştirilmiş örneklerde Wilcoxon ve ki-kare testlerinden yararlanıldı; anlamlılık sınırı olarak p<0.05 alındı.

## Bulgular

Sonuçları değerlendirmeye alınan 51 hastanın 45'i kadın (%88.2), 6'sı erkek (%11.8) olup, yaş ortalamaları 38.1±10.8 yıl (15-59) idi. Görme alanı bulgularına göre hastaların 20'sinde (%39.2) sağ, 31'inde (60.8) sol göz seçilerek çalışmaya alındı. Hastaların yaşları, C/D oranları ve iki görme alanı arasındaki süreler açısından gruplar arasında fark yoktu (p>0.05, tek yönlü varyans analizi ve p>0.05, Kruskal-Wallis varyans analizi) (Tablo 1).

Migren tipi 36 hastada (%70.6) klasik migren, 14 hastada (%27.4) adi migren, bir hastada ise hemiplejik migren olarak belirlendi. Tüm gruplarda klasik migren ağırlıktaydı.

Hastaların tedavi öncesi BSGA yarı alan glokom test (GHT, glaucoma hemifield test) sonuçlarının dağılımı; 17 hastada (%33.3) normal sınırlarda (WNL, within normal limits), 6 hastada duyarlılıkta genel azalma (GRS, general reduction of sensitivity), 7 hastada sınırda hasar (BL, borderline), bir hastada GRS ve BL, 20 hastada ise normal sınırların dışında (ONL, outside normal limits) olarak izlendi. Sayı yetersizliği yüzünden gruplar bu açıdan istatistiksel olarak karşılaştırılmadıysa da, Grup 0 ve F'de WNL, Grup B ve BF'de ise ONL daha hakim görünümdeydi. MD ve CPSD değerlerine dayanarak yapılan BSGA yorumlarına göre dağılım ise; 16 gözde (%31.4) normal, 22 gözde (%43.1) erken/hafif glokomatöz defekt, 12 gözde (%23.5) orta şiddette

**Tablo 1.** Grupların yaş, C/D oranları ve BSGA'lar arası süreler yönünden karşılaştırılması

	Tedavi	Hasta sayısı	Yaş (yıl)	C/D	BSGA'lar arası süre (ay)
Grup 0	yok	10	33.6±8.7 (18-46)	0.33±0.12	4.0±1.4 (3-6)
Grup B	Betaksolol	13	40.2±12.4 (15-59)	0.40±0.15	4.1±1.6 (3-6)
Grup F	Flunarizin	15	36.4±10.6 (21-55)	0.36±0.09	4.1±1.0 (3-6)
Grup BF	Kombine	13	41.4±10.3 (21-59)	0.38±0.12	4.5±1.2 (3-6)
Genel	-	51	38.1±10.8 (15-59)	0.37±0.12	4.2±1.2 (3-6)
p	-	-	>0.05*	>0.05**	>0.05**

(\* ) tek yönlü varyans analizi, (\*\* ) Kruskal-Wallis varyans analizi

glokomatöz defekt ve 1 gözde (%2.0) ağır glokomatöz defekt şeklindeydi. Buna göre riskli görünümde olan az sayıda hasta etik kaygılar nedeniyle Grup B ve BF'ye dahil edilmişti. Grup 0'da normal, Grup B'de orta şiddette defekti bulunan olgular Grup F ve BF'de ise erken/hafif defektli olgular daha hakim görünümdeydi; bu açıdan istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Tüm gözler için tedavi öncesi ortalama MD değeri  $-5.08 \pm 2.86$  dB ( $-17.03$  -  $-1.78$ ), ortalama CPSD değeri ise  $2.86 \pm 2.43$  dB ( $0.00 \pm 10.28$ ) olarak saptandı. Gruplar arasında MD yönünden fark izlenmezken ( $p > 0.05$ , Kruskal-Wallis varyans analizi), CPSD açısından arada fark bulunduğu; Grup

B'nin, Grup 0 ve F'den farklı olduğu görüldü ( $p < 0.05$ , Kruskal-Wallis varyans analizi ve ona bağlı çoklu karşılaştırma testi). Dört grubun tedavi öncesi ve sonrasındaki MD, CPSD ve GİB değerleriyle istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 2'de sunulmaktadır. Buna göre Grup B ve Grup BF'de her üç parametre yönünden tedavi sonrasında olumlu yönde anlamlı fark olduğu görülmüştür (eşleştirilmiş örneklerde Wilcoxon testi).

Gruplarda BSGA yorumları, GHT sonuçları ve migrenle ilgili yakınmalar açısından tedavi sonrasındaki değişimler Tablo 3'de gösterilmektedir.

**Tablo 2.** Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası MD, CPSD ve GİB ortalamalarının karşılaştırılması

		Grup 0	Grup B	Grup F	Grup BF
MD (dB)	önce	$-3.82 \pm 1.95$	$-6.71 \pm 3.97$	$-4.55 \pm 1.91$	$-5.05 \pm 2.58$
	sonra	$-3.12 \pm 1.96$	$-4.99 \pm 4.27$	$-3.76 \pm 1.67$	$-3.28 \pm 1.80$
	p*	$> 0.05$	$< 0.01$	$> 0.05$	$< 0.05$
CPSD (dB)	önce	$1.61 \pm 1.32$	$4.17 \pm 2.93$	$2.05 \pm 1.56$	$3.45 \pm 2.74$
	sonra	$1.82 \pm 1.25$	$2.00 \pm 2.23$	$1.77 \pm 1.14$	$1.55 \pm 1.20$
	p*	$> 0.05$	$< 0.05$	$> 0.05$	$< 0.05$
GİB (mmHg)	önce	$14.3 \pm 2.4$	$15.2 \pm 3.2$	$15.4 \pm 3.2$	$14.3 \pm 2.7$
	sonra	$14.4 \pm 2.9$	$12.2 \pm 2.8$	$15.6 \pm 2.5$	$11.5 \pm 1.8$
	p*	$> 0.05$	$< 0.01$	$> 0.05$	$< 0.01$

(\*): Eşleştirilmiş örneklerde Wilcoxon testi

**Tablo 3.** BSGA yorumları, GHT ve migren şikayetlerinin değişiminin gruplara dağılımı

BSGA yorumu	Düzelme	Aynı	Bozulma	p*
Grup 0	2	7	1	$> 0.05$
Grup B	6	7	0	$< 0.05$
Grup F	2	12	1	$> 0.05$
Grup BF	6	6	1	$= 0.058$
GHT	Düzelme	Aynı	Bozulma	p**
Grup 0	2	5	3	
Grup B	7	6	0	
Grup F	3	10	2	Bakılmadı
Grup BF	10	4	1	
Migren	Düzelme	Aynı		p***
Grup 0	0	10		
Grup B	4	9		
Grup F	13	2		$< 0.001$
Grup BF	12	1		

(\*): Önceki ve sonraki yorumların karşılaştırılması, eşleştirilmiş örneklerde Wilcoxon testi, (\*\*): Sayı istatistik için yetersiz, (\*\*\*) : Ki-kare testi, Grup F ve BF düzelme yönünde farklı.

**Tablo 4.** Ortalama MD, CPSD ve GİB farklarının dağılımı

	Grup 0	Grup B	Grup F	Grup BF	p*
Ortalama MD farkı (dB)	0.69±1.58	1.71±1.65	0.78±1.75	1.77±2.62	>0.05
Ortalama CPSD farkı (dB)	-0.20±1.75	2.17±2.41	0.27±1.20	1.89±2.30	<0.05
Ortalama GİB farkı (mmHg)	-0.1±1.7	3.0±1.9	-0.2±1.2	2.8±2.2	<0.001

(\*) Kruskal-Wallis varyans analizi, (\*\*): MD2-MD1, (\*\*\*) CPSD1-CPSD2, (\*\*\*\*): GİB1-GİB2

Grup B'de BSGA yorumlarına göre anlamlı düzelme izlenmiş ( $p<0.05$ , eşleştirilmiş örneklerde Wilcoxon testi), BF grubunda bu fark anlamlılık sınırına yaklaşmıştır ( $p=0.058$ ). GHT'de düzelme yönünden istatistiksel karşılaştırma yapılması mümkün olamadıysa da, B ve BF gruplarında düzelme eğilimi izlenmiştir. Migren yönünden ise Grup F ve Grup BF de atakların şiddet ve/veya sıklığında anlamlı azalma izlenmiştir ( $p<0.05$ , ki-kare testi)

Tedavi öncesi ve sonrasında MD, CPSD ve GİB'nda oluşan farklar açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırılmış, değerlerin dağılımı Tablo 4'de özetlenmiştir. MD'de, Grup B ve Grup BF'de olumlu değişim izlenmekle birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış ( $p>0.05$ ), CPSD ve GİB açısından ise farkın anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ; Kruskal-Wallis varyans analizi). Farangi gruplardan kaynaklandığını araştırmak için yapılan çoklu karşılaştırma testinde B ve BF gruplarının birbirlerinden farklı olmayıp, diğer iki gruptan farklı oldukları izlenmiştir (Tablo 5 ve 6).

Hastaların hiçbirinde tedavi döneminde ilaç kullanımını bıraktıracak ölçüde yan etki ve yakınma izlenmemiş, Grup B'deki hastaların 11'i (% 84.6), Grup F'deki hastaların 5'i (%33.3), Grup BF'deki hastaların ise 10'u (%76.9) tedavi sürecini yan etki tariflemeksizin tamamlamışlardır. İlaç kullanılan üç grupta yan etkilerin dağılımı Tablo 7'de özetlenmiştir. Betaksol kullanan hastalarda lokal irritasyon yakınmasına %7.7 oranında rastlanmış, flunarizin kullanan tüm hastalar göz önüne alındığında ise; kilo ve iştah artışı %21.4, tedavinin ilk haftalarında uyuşukluk hali %21.4, uyku bozukluğu %3.6 ve çarpıntı yakınması %3.6 oranında izlenmiştir.

### Tartışma

Glokom ve vazospazmın ilişkisi üzerindeki tartışmalar 1980'lerin sonundan beri sürmektedir

**Tablo 5.** CPSD farkları yönünden grupların karşılaştırılması

P*	Grup 0	Grup B	Grup F	Grup BF
Grup 0		<0.01	>0.05	<0.05
Grup B	<0.01		<0.05	>0.05
Grup F	>0.05	<0.05		<0.05
Grup BF	<0.05	>0.05	<0.05	

(\*) Kruskal-Wallis varyans analizine bağlı çoklu karşılaştırma testi

**Tablo 6.** GİB farkları yönünden grupların karşılaştırılması

P*	Grup 0	Grup B	Grup F	Grup BF
Grup 0		<0.001	>0.05	<0.001
Grup B	<0.001		<0.001	>0.05
Grup F	>0.05	<0.001		<0.001
Grup BF	<0.001	>0.05	<0.001	

(\*) Kruskal-Wallis varyans analizine bağlı çoklu karşılaştırma testi

**Tablo 7.** İlaç yan etkilerinin gruplara dağılımı

Gruplar	Yan etkiler	Hasta sayısı (%)
Grup B	Lokal irritasyon	2 (%15.4)
Grup F	Kilo ve iştah artışı	5 (%33.3)
	Uyuşukluk, halsizlik	4 (%26.7)
	Uyku bozukluğu	1 (%6.7)
	Çarpıntı	1 (%6.7)
Grup BF	Kilo ve iştah artışı	1 (%7.7)
	Uyuşukluk, halsizlik	2 (%15.4)

(16-19). Migren, soğuk el ve ayak (Raynaud fenomeni) ve Prinzmetal anjinası gibi vazospastik orijinli durumlarla, oküler vazospazmın birlikte gidebileceği öne sürülmüş ve buna bağlı olarak

GİB yükselmesi ile ilişkili olmaksızın, glokomatöz optik disk ve görme alanı hasarının oluşabileceği bildirilmiştir (16). Flammer ve ekibi bu durumu okülovazospastik sendrom olarak adlandırmışlar ve ellerin soğuk suya sokulmasıyla uyarılan vazospastik cevabın bu grup hastalarda görme alanı MD indekslerinde anlamlı bozulmaya neden olduğunu göstermişlerdir (16,17). Gasser ve ark. da videokapilleroskopik çalışmalarla NTG'lu olgularda soğuk uyarı ile ortaya çıkan vazospastik cevabın, akım hızlarını, primer açık açılı glokom hastalarına göre anlamlı ölçüde düşürdüğünü ortaya koymuşlardır (18). Bu bulgular Broadway ve Drance'in laser Doppler akımölçer (flowmeter) ile farklı tiplerde glokomatöz optik diskli hastalarda periferik vazospazmı inceledikleri serilerinde de desteklenmiş; fokal iskemik tipte optik diskleri bulunan hastalarda vazospazm prevalansının daha yüksek olduğu ve bu grupta kadın hastaların, migren öyküsü bulunan ve soğuk ekstremiteden yakınların belirgin olarak daha sık olduğu bildirilmiştir (2).

Drance ve arkadaşları "laser Doppler velocimetry" tekniği ile parmaklardaki kapiller akım hızlarını ölçtükleri çalışmalarında; NTG'lu olguların %65'inde eller +4°C soğuk suda iken periferik vazospastik cevabın geliştiğini, normal olgularda bu cevabın %26 oranında, migrenli ancak glokomu olmayan olgularda ise %64 oranında gözlemlendiğini bildirmişlerdir (19).

Kalsiyum kanal blokörlerinin; arter duvarındaki düz kasların kasılmasını inhibe ederek vazospazmı önlemeleri, trombosit agregasyonunu engellemeleri ve serotoninin salınımı ve geri alımı üzerindeki etkileri nedeniyle, migren profilaksisinde kullanımı denenmiş, ilk çalışmalarda özellikle verapamil ve nimodipinin, başlıca klasik migrende, atak frekansını ve şiddetini azalttığı rapor edilmiştir (9). Farklı özelliklere sahip bir kalsiyum kanal blokörü olan flunarizinle ilgili çalışmaların uzun dönem sonuçlarında ise ilacın adı migrende de belirgin profilaktik etki gösterdiği ve bir grup hastada bu etkinin ilaç kesildikten sonra da devam ettiği bildirilmiş, ilaç, profilaksi protokollerinde yerini almıştır (20).

Kalsiyum kanal blokörlerinin retrobulber dolaşımda vazospazmın engellenmesi ya da direkt vazodilatasyonun sağlanması yoluyla, özellikle

NTG hastalarında, olumlu etkilerinin bulunabileceği, ayrıca retina ganglion hücrelerinde, hücre içine yüksek oranlarda kalsiyum girişi ile kendini gösteren eksitotoksik ve apoptotik ölümlerinin engellenmesinde yararlı olabileceği öne sürülmüştür (21,22).

Netland ve ark. NTG'lu olgularda, sistemik nedenlerle kalsiyum kanal blokörü kullanmakta olan hastalarda görme alanı kayıplarının daha az olduğunu; PAAG'lu olgularda bu farkın görülmediğini bildirmişlerdir (10), başka bir çalışmada ise normal olgularda tek doz topikal verapamil sonrası intraoküler basınçta düşme ve santral retinal arter rezistif indeksinde azalma tespit etmişlerdir (23).

Kitazawa ve ark. NTG olgularında 6 ay oral nifedipin kullanımı sonrasında görme alanı global indekslerinde düzelmeler gözlemişler (24), Harris ve ark. ise aynı ilacın retrobulber hemodinamik parametreler ve görme alanları üzerinde belirgin etkisini gösterememişlerdir (25). Yamamoto ve ark., oral nilvadipin sonrası NTG'lu olgularda distal oküler damarlarda rezistif indeks düşüşü saptamışlar (26), Drance ve ark. da etiolojisinde vazospazmın rol aldığı glokom olgularında kalsiyum kanal blokörlerinin retrobulber hemodinamiği olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir (19). Gaspar ve ark. ise "fizyolojik" bir kalsiyum kanal blokörü olan magnezyumun vazospastik yatkınlığı bulunan glokom olgularında 4 haftalık oral tedaviyle periferik dolaşımda ve görme alanı indekslerinde olumlu değişimlere neden olduğunu rapor etmişlerdir (27).

Flunarizin özellikle nöronal T reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanan, IV.Grup, non-spesifik (Ca<sup>++</sup> kanallarının yanında Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> kanallarını da bloke eden) bir kalsiyum kanal blokörüdür (28,29). Lipofilik özelliğinden dolayı kan beyin bariyerini rahatlıkla geçer, periferik ve vasküler dokulara afinitesi düşüktür. Yarılanma ömrü uzundur (17 gün) ve anti-migrenöz etkisi en az iki ayda belirginleşir (30). Bir piperazin türevi olduğundan antihistaminiklere benzer yan etkilere sahiptir. Sedasyon, halsizlik, apati ve kilo alma gibi yan etkileri sıkça bildirilmektedir; alkol ve merkezi sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanıldığında ise etkisinde artış olur ve gebelerde kontrendikedir (30,31).

Çeşitli hayvan deneylerinde flunarizinin iskemik serebral hasarı önlediği, kültürde üretilmiş serebellar hücreleri, glutamat kökenli toksik etki-lerden koruduğu gösterilmiştir (32-34). Lam ve ark. tarafından intravitreal flunarizin enjeksiyonu ile fotoreseptör hücrelerin apoptotik ölümünün engellenebileceği gösterilmiştir (35). Hücre içinde adenosin katabolizmasını ve geçişini engellediği ve serbest radikal oluşumunu azalttığını bildiren yayınlar vardır (28,29).

Cellini ve ark. NTG'lu 20 olguda renkli Doppler ultrasonografi ile yaptıkları çalışmada; üç aylık flunarizin (5 mg/gün) tedavisi sonrasında, oftalmik arter ve kısa posterior silier arter ortalama akım hızları ve rezistif indeksleriyle, görme alanı indekslerinden MD (ortalama -11.0'den -6.6'ya) ve CPSD'de (ortalama 10.2'den 3.4'e) dramatik bir düzelme saptadıklarını bildirmişlerdir (36).

Betaksolol, glokomun medikal tedavisine -diğer topikal beta-blokörler- gibi öncelikle GİB'ni düşürücü etkisiyle kendine yer edinmiş, beta-1 selektif etkisiyle respiratuar sorunları bulunan hastalarda kullanım avantajı sağlamıştır. İlerleyen yıllardaki çalışmalarda betaksololün GİB düşürücü etki-sinin diğer beta-blokörlere göre daha zayıf olmakla birlikte, görme alanının korunmasında, özellikle normal tansiyonlu glokom hastalarında, diğerlerine göre daha etkili olduğu öne sürülmüş, oküler perfüzyon üzerinde olumlu etkileri rapor edilmiş, ek olarak sahip olduğu verapamile eşit düzeydeki L-tipi kalsiyum kanal blokaj etkisiyle lokal vazodilatasyon ve nöron koruması sağladığı bildirilmiştir (37-40).

Çalışmamızda, ortalama 4.2±1.2 aylık tedavi sonrasında Grup B ve BF'de görme alanı global indekslerinden MD ve CPSD'de düzelme yönünde anlamlı değişim izlenmiş, flunarizinin tek başına kullanıldığı grupta ise düzelme bulguları anlamlılık sınırının altında kalmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası MD değerleri arasındaki matematiksel farklar yönünden, gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmazken, CPSD değerleri arasındaki farklar yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu ve bunun da Grup B ve BF'den kaynaklandığı görülmüştür. GİB'ları açısından da gerek basınç düşüşü, gerekse önceki ve sonraki GİB'ları arasındaki matematiksel fark yönünden Grup B ve Grup BF, diğer iki gruptan anlamlı düzeyde farklı bulunmuş, flunarizinin tek başına kullanımının GİB üzerinde etkisi olmamıştır. Grup B ve BF arasında ise tüm parametreler

açısından fark bulunmamıştır. Bu bulgular BS-GA ve GİB'larındaki değişimin betaksololden kaynaklandığına, flunarizinin ise çalışmanın yapıldığı süre göz önüne alındığında betaksololün etkisi üzerinde olumlu ya da olumsuz bir fark yaratmadığına işaret etmektedir.

Migrenle ilgili şikayetlerin değişimi yönünden ise Grup F ve Grup BF düzelme yönünden diğer iki gruptan farklı bulunmuş, bu etkinin büyük ölçüde flunarizinden kaynaklanmakta olduğu sonucuna varılmıştır. Dikkate değer bir konu; yalnızca betaksolol kullanan hastaların bazılarında da migren şikayetlerinde gerileme olmasıdır. Sistemik beta blokörlerin migren profilaksi protokollerinde yeri vardır (41) ve topikal betaksololün de bir grup hastada bu yönde etkili olabileceği düşünülebilir.

Migrenin ortaya çıkışında henüz kesinlik kazanmamakla birlikte serotonerjik devrelerin rolü üzerinde durulmuş, serotonin reseptörlerinin östrojenlerle modüle edilebildiği gösterilmiştir (9,42). Bu açıdan menopozun migren semptomlarında gerileme sağladığına dikkat çekilmiş (9) ancak çalışma grubumuzda erkek hastaların da bulunması ve kadın hastaların büyük çoğunluğunun genç erişkin çağda olması nedeniyle, menopoz bir parametre olarak alınmamıştır ve bu konudaki benzer çalışmalar önemli bilgiler sağlayabileceklerdir.

İlaç yan etkileri, literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak izlenmiş, hiçbir hastada ilaç kesimine neden olmamıştır. Bono ve ark. flunarizinin migren profilaksisinde kullanıldığı 120 hastalık serilerinde, hastaların %54'ünün kilo alma (ortalama 7.9±6.9 kg), %42'sinin ise tedavinin ilk ayındaki uyku halinden yakındıklarını ancak ilaç kesilmesine gerek duyulmadığını bildirmişlerdir (20).

Çalışmamızdan elde edilen verilerle, migren hastalarında, muhtemel vazospastik mekanizmaların neden olduğu perfüzyon sorunlarına bağlı, optik disk ve/veya retina ganglion hücresi düzeyindeki etkilerin bir göstergesi olabilecek görme alanı bulgularının, topikal betaksolol tedavisiyle olumlu yönde değişim gösterdiği, sistemik kalsiyum kanal blokörü flunarizinin ise, migrenin seyri üzerinde olumlu etkisi bulunmakla birlikte, çalışmanın yapıldığı süre içinde, görme alanı yönünden anlamlı etkisinin izlenemediği sonucuna varılmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Gasser P. Ocular vasospasm: A risk factor in the pathogenesis of low-tension glaucoma. *Int Ophthalmol* 1989; 13: 281-5.
2. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 862-70.
3. Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, Bae JH, Nash MS. Ganglion cell death in glaucoma: What do we really know? *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 980-6.
4. Usui T, Iwata K, Shirakashi M, Abe H. Prevalence of migraine in low-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in Japanese. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 224-6.
5. Klein BE, Klein R, Meuer SM, Goetz LA. Migraine headache and its association with open-angle glaucoma: The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 3024-7.
6. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104: 1714-9.
7. Phelps CD, Corbett JJ. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1105-8.
8. Lewis RA, Vijayan N, Watson C, Keltner J, Johnson CA. Visual field loss in migraine. *Ophthalmology* 1989; 96: 321-6.
9. Campbell JK, Caselli RJ. Headache and other craniofacial pain. In *Neurology in Clinical Practice*. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. eds. Stoneham. Butterworth-Heinemann. 1989. Vol 2. 1520-31.
10. Netland PA, Chanturued N, Dreyer EB. Calcium channel blockers in the management of low tension and OAG. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 608-13.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 1988; 8(Suppl 7): 1-96.
12. Heijl A, Bergstrom B. The effect of perimetric experience in patients with glaucoma. *Arch ophthalmol* 1996; 114: 19-22.
13. Diener HC, Kaube H, Limmroth V. A practical guide to the management and prevention of migraine. *Drugs* 1998; 56: 811-24.
14. Katz J, Quigley HA, Sommer A. Detection of incident field loss using the glaucoma hemifield test. *Ophthalmology* 1996; 103: 657-63.
15. Hodapp E, Parish II RK, Anderson DR. Clinical decision in Glaucoma. CV Mosby Co, St Louis. 1993. 52-61.
16. Guthauser U, Flammer J, Mahler F. The relationship between digital and ocular vasospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 224-6.
17. Gasser P, Flammer J, Guthauser U, Mahler F. Do vasospasms provoke ocular diseases? *Angiology* 1990; 41:213-20.
18. Gasser P, Flammer J. Influence of vasospasm on visual function. *Doc Ophthalmol* 1987; 66: 3-18.
19. Drance SM, Douglas GR, Wijsman K, Schulzer M, Birttan RJ. Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 1988; 105:35-9.
20. Bono G, Manzoni GC, Martucci N, et al. Flunarizine in common migraine: Italian cooperative trial. II. Long-term follow-up. *Cephalgia* 1985; 5(Suppl 2):155-8.
21. Schumer RA, Podos SM. The nerve of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 37-44.
22. Caprioli J. Neuroprotection of the optic nerve in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 364-7.
23. Netland PA, Cynthia LG, Feke GT, Hart LJ. Color Doppler ultrasound analysis of ocular circulation after topical calcium channel blocker. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 694-700.
24. Kitazawa Y, Shiari H, Go FS. The effect of calcium antagonist on visual field loss in tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227: 408-12.
25. Harris A, Evans DW, Contor LB, Martin B. Hemodynamic and visual function effects of oral nifedipine in patients with normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 296-302.
26. Yamamoto T, Niva Y, Kavakami H, Kitazawa Y. The effect of nifedipine, a calcium channel blocker, on the hemodynamics of retrobulbar vessels in normal tension glaucoma. *J Glaucoma* 1998; 7: 301-5.
27. Gaspar AZ, Gasser P, Flammer J. The influence of magnesium on visual field and peripheral vasospasm in glaucoma. *Ophthalmologica* 1995; 209:11-3
28. Petreus JP, Leysen JE, Janssen PAJ. Calcium and sodium channels involved in neuronal cell death protection by flunarizine. *Life Science* 1991; 48: 1881-93.
29. Urenjak J, Obrenovitch O. Neuroprotective drugs presumably acting on sodium channels. *J Pharmacol Rev* 1996; 21: 47-50.
30. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara. Feryal Matbaacılık 1992; Cilt 2: 1202-9.
31. Schmidt R, Oestreich W. Flunarizine in migraine prophylaxis: The clinical experience. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 21-6.
32. Ryck MD, Reempty JV, Borgers M. Photoreceptor stroke model flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke* 1989; 20: 1383-90.
33. Alps BJ, Hass WK, Wilson AD. Comparative protective effects of nifedipine, flunarizine, lidoflazine and nimodipine agonist ischaemic injury in the hippocampus of the mongolian gerbil. *Br J Ophthalmol* 1988; 93: 877-83.
34. Peters T, Wilffert B, Van Houtte PM, Van Zwiete PA. Calcium channel in the brain as targets for the calcium channel modulators used in the treatment of neurological disorders. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(Suppl): S1-5.



- 35.Lam TT, Fu J, Mrynewycz M, Tso MO. The effect of carboxylic acid an endonuclease inhibitor on ischemia/reperfusion damage in rat retina. *J Ocul Pharmacol Ther* 1995; 11: 253-9.
- 36.Cellini M, Possati GL, Caramazza N, Profazio U, Caramazza R. The use of flunarizine in the management of low tension glaucoma. A color Doppler study. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 224: 57-65.
- 37.Collignon-Brunch J. Long term effect of topical beta blockers on intraocular pressure and visual field sensitivity in ocular hypertension and COAG. *Surv Ophthalmol* 1994; 38: 149-55.
- 38.Turaçlı ME, Özden RG, Gürses MA. The effect of betaxolol on ocular blood flow and visual fields in patients with normotension glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8: 62-6.
- 39.Yu D, Su E, Cringle S, Alder V, Yu P, DeSantis L. Systemic and ocular vascular roles of the antiglaucoma agents  $\beta$ -adrenergic antagonists and Ca entry blockers. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 (Suppl): S214-22.
- 40.Osborne NN, Ugarte M, Chao M, et al. Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 (Suppl): S102-28.
- 41.Wöber C, Wöber-Bingöl C, Koch G, Wessely P Long-term results of migraine prophylaxis with flunarizine and beta-blockers. *Cephalalgia* 1991; 11: 251-6.
- 42.Fischette CT, Biegon A, McEwen BS. Sex differences in serotonin 1 receptor binding in rat brain. *Science* 1983; 222: 333-5.