

Glokomda Selektif ve Non-Selektif Adrenerjik Reseptör Bloker Tedavisinin Kardiak ve Respiratuar Fonksiyonlar Üzerine Etkileri

Necdet A. BEKİR*, Meltem BÜLBÜL**, Ayten FİLİZ***,
Öner DİKENSÖY****, Cüneyt KARAASLAN****

SUMMARY

THE EFFECTS OF SELECTIVE AND-NON SELECTIVE ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKERS ON THE CARDIAC AND RESPIRATORY FUNCTIONS IN PATIENTS WITH GLAUCOMA

In this study, the effects of timolol maleate and betaxolol HCl on IOP, respiratory function tests, pulse rate, blood pressure and breath rate have been investigated. Total number of 80 case were glaucoma, the second and the fourth groups were controls. In the first and second groups timolol maleate and in the third and fourth groups betaxolol HCl were used.

In cases with timolol maleate, IOP, pulse rate and blood pressure were decreased more significantly than the other groups. Meanwhile, the decreasing in the respiratory functions were noticed but this finding was not statistically significant.

In glaucoma patients with cardiac and pulmonary pathologies, selective adrenergic reseptör blockers should be preferred, because of less effects of them on cardiovascular and respiratory functions. [Oftalmoloji 1993; 2(3): 254-257]

Key Words: Adrenergic receptor blockers, Glaucoma, Respiratory function tests

ÖZET

Çalışmamızda primer açık açılı glokomlu (PAAG) ve sağlıklı olgularda timolol maleat (%0.5) damlalarının göz içi basıncı (GİB), solunum fonksiyon testleri (SFT), nabız, kan basıncı ve solunum sayısına etkileri araştırıldı.

İncelenen 80 olgu 4 gruba ayrıldı. 1 ve 3. gruplar glokom, 2 ve 4. gruplar kontrol grubuydu. 1 ve 2. gruba timolol maleat, 3 ve 4. gruba betaxolol HCl kullanıldı.

Timolol maleat kullanılan gruplardaki GİB, nabız, kan basıncı

düşüklüğü diğer gruplardan daha fazla olup istatistiki yönden anlamlı değildi.

Kardiyovasküler ve respiratuar fonksiyonları daha az etkilediğinden, kardiak ve pulmoner problemleri olanlarda selektif beta blokerlerin tercih edilmesinde yarar vardır.

Anahtar Kelimeler: Adrenerjik Reseptör Blokeri, Glokom, Solunum Fonksiyon Testleri

GİRİŞ

Beta adrenerjik reseptör blokerlerin (ARB) genel tıpta angina pectoris hipertansiyon ve kardiak aritmisi olanlarda yaygın kullanımı oftalmologların dikkatini çekmiştir. Sistemik ve topikal uygulamaların GİB'ni düşürdüğü saptanmıştır. Akomodasyonda belirgin değişiklik yapmaksızın, pupilla çapını değiştirmesiniz normal gözde GİB'ni düşürdüğü bilinmektedir, bu üstünlükleri ile 1978'den beri açık açılı glokomun tedavisinde kullanılmaktadır (1-3).

Beta ARB'ler esas olarak aköz humor yapımını azaltarak az bir oranda dışa akımı artırarak etki yapar. Ancak aköz humor yapımını ne şekilde azalttığı bilinmemektedir. Son görüşler endojen katekolaminlerin indüklediği aköz humor yapımını antagonist etkiyle azalttığı şeklindedir (1, 2, 4-6).

Halen tedavide kullanılan topikal beta ARB'lerin çoğu beta-1 beta-2 blokerlerdir. Fakat sistemik ve oküler yan etkilerinin varlığı selektif davranmaya yöneltmektedir. Klinik uygulama yönünden beta-1 selektif ilaçların olmayanlara üstünlüğü KOAH, astma, periferik damar hastalığı ve insüline bağımlı diabetesi olanlarda tercih edilebilmeleridir (6).

Çalışmamızda timolol maleat ve betaxolol HCl'in PAAG'lu ve sağlıklı bireylerde GİB, nabız, solunum fonksiyonları ve kan basıncı değerlerini grup içi, gruplar arası ve kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirdik.

Geliş: 28.11.1992

Kabul: 25.2.1993

Yard.Doç.Dr. Gaziantep ÜTF

Göz Hast. ABD

** Araş. Gör. Gaziantep ÜTF

Göz Hast. ABD

*** Yard.Doç.Dr. Gaziantep ÜTF

Göğüs Hast. ABD

Araş.Gör. Gaziantep ÜTF

Göğüs Hast. ABD, GAZİANTEP

Tablo 1. Timolol ve Betaxolol kullanılan glokomlu ve kontrol gruplarındaki olguların ortalama yaş ve cinsiyet dağılımları

		Olgu Sayısı		Toplam	Ortalama Yaş
		Kadın	Erkek		
TIMOLOL	Glokom	9	11	20	56.05
	Kontrol	12	8	20	51.45
BETAXOLOL	Glokom	9	11	20	60
	Kontrol	14	6	20	56.7

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada yaşları 27-75 arasında değişen toplam 80 kişi dört gruba ayrılarak incelendi. Her bir grup 20 kişiden oluşuyordu. I. gruba glokomlu olgular alındı ve timolol maleatın %0.5'lik göz damlası kullanıldı. II. grup kontrol grubuydu ve yine timolol maleat kullanıldı, III. grup glokomlu olup betaxolol HCl%0.5'lik göz damlası kullanıldı. IV. grup kontrol grubuydu ve betaxolol HCl kullanıldı.

Tüm olgularda rutin göz muayenesi, GIB'ı ölçümü (Aplanasyon tonometresi ile) fundus, gonioskopi ve görme alanı muayenesi yapıldı.

Glokom ve kontrol grubunun tümü Göğüs Hastalıkları ABD'da dolaşım ve solunum fonksiyonları yönünden kontrol edilerek herhangi bir patoloji olup olmadığı araştırıldı. Sağlıklı bireyler çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya alınan gruplara ilaç damlatılmadan önce GIB ölçümü,

SFT'leri (Vitalograph Compact Spirometre ile) nabız, solunum sayısı kan basıncı ölçümü yapıldı. Birinci ve ikinci gruba timolol maleat'ın %0.5'lik damlası her iki göze birer damla (aktif maddesi 0.25 mg) damlatıldı, iki saat sonra aynı ölçümler tekrarlandı.

Tüm sonuçların değerlendirilmesinde grup içi, gruplar arası ve kontrol grubunun ortalamalarının karşılaştırılmasında student-t testi ve varyans analizi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 80 olgunun 44'ü kadın, 36'sı erkekti. Yaş ortalamaları 56.05 idi. Olguların ortalama yaş dağılımı ve cinsiyetleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm gruplarda ölçülen GIB'daki düşüş istatistiksel olarak değerlendirildi. Gruplarda timolol ve betaxololun akut etkisi (2. saatteki araştırıldı. Timolol

maleat grubundaki GIB'daki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı idi. (Glokom p:0.02, p<0.05; kontrol p: 0.04, p<0.05), Betaxolol HCl kullanılan gruptaki düşüş miktarı istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.06, p>0.05).

Tablo II de solunum fonksiyon testlerinin grup içi, gruplar arası ve kontrol grubu ile karşılaştırılması görülmektedir.

Timolol kullandığımız grupta grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada SFT'lerinde azalma kaydedtik. Ancak kaydedilen miktarın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Tablo III'de grupların kan basıncı (sistolik), nabız, solunum sayısının istatistiksel farklılıkları verilmiştir.

Nabız sayısında ve kan basıncında (özellikle sistolik) azalma miktarı timolol maleat kullanılan grupta diğer gruplardan daha fazla ve istatistiksel yönden anlamlı olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Günümüzde glokom tedavisinde yaygın olarak beta ARB'leri kullanılmaktadır. Bunların çoğu non-selektif betal-beta 2 bloke edici ajanlardır. Timolol maleat betal-beta 2 ARB, betaxolol ise selektif betal ARB'dür (5, 7-9). Her ikisinde de intrinsik semptomimetik etki bulunmamaktadır (6,10).

Beta-ARB'ler, yanma, iritasyon, konjunktival hiperemi, fotofobi, görme bulanıklığı, kaş ağrısı, korneal hipoestezi, süperfisiyal punktat keratit gibi lokal, kardiovasküler, pulmoner, nörolojik ve

Tablo 2. Glokomlu ve kontrol gruplarındaki olguların solunum fonksiyon testlerinin (Timolol, Betaxolol) damlatılmadan önce ve iki saat sonraki ortalama değerleri

		IVC		m a		ravı/rvc		PET		rar 25-75*		TOTAL
		ONCE	SOKRA	ÜBCS	SOKSA	oacE	somu	WE	ONCİ	SONSA	TASK	
TIMOLOL	Glokoa	2,98*0,84	2,88*0,61	2,07*0,74	2,02.0,62	73.20*11,*3	73.10t9.85	302,2*129,99	313,75*125,86	1,98*1.13	1,65t0,93	P> 0,05
	Kontr*1	3,22t0,75	3,31*0,89	2,56*0,61	2,57*0,»	80,24*5.13	77,47*4,96	346,11ti05,4e	341,17*123,23	3,01*0,99	2,77*0,98	p) 0,05
BETAXOLOL	Glokoa	2,72*0,80	2,66*0,85	1,75*0,69	1,67*0,66	59^*19.95	61,73*13,27	244,28*34,97	262,00*73,00	1,47*0,74	1,27*0,87	P> 0,05
	Kontrol	2,88*0,83	2,89*0,97	2,02*0,62	2,04*0,72	70,45*10,68	71,35*4,55	268,35*92,14	266,85*91,13	1,87*1,04	1,80*0,93	p> 0,05

FVC: Zorlu Vrtal Kapasite

FEV1: 1. dakikadaki Zorlu Ekspiratuar Volüm

PEF: Pik Ekspiratuar Akım

FEF: 25-75 saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Akım

p< İstatistiksel yönden anlamlı

p> İstatistiksel yönden anlamsız

Tablo 3. Glukomlu ve kontrol gruplarındaki olguların kan basıncı (TA), nabız, solunum sayısının (Timolol, Betaxolol) damlatılmadan önce ve iki saat sonraki ortalama değer ve istatistiki anlamlılık farkları

	TA (SİSTOLİK) mmHg		NABIZ/dk		SOLUNUM SAYISI/dk	
	ÖNCE	SONRA	ÖNCE	SONRA	ÖNCE	SONRA
G. », n	151.25±20.70	141.75±18.15	86.70±7.84	78.90±6.82	21.55±3.13	23.40±4.63
	P<0.05		p<0.05		p<0.05	
TIMOLOL						
Kontrol	139.70±17.54	134.11±16.22	79.88± 11.02	77.55± 8.10	24.44±4.40	22.16±4.24
	P<0.05		p<0.05		p>0.05	
Glokom	147.50±26.16	146.60±28.36	84.40±8.98	80.40±11.42	22.40±4.88	22.40±3.97
	P>0.05		p>0.05		p>0.05	
TIMOLOL						
Kontrol	154.00±30.20	145.25±31.60	85.90±16.92	85.90± 15.15	21.15±3.23	22.55±3.42
	P>0.05		p>0.05		p>0.05	

glukoz intoleransı gibi sistemik yan etkilere sahiptir (3, 11-13).

Timolol selektif olmaması nedeniyle betaxolole göre, beta-1 reseptörlerin blokajı ile kan basıncı (özellikle sistolik) ve nabız sayısında azalma gibi kardiovasküler, beta-2 adreno reseptörlerin blokajı ile de bronkokonstrüksiyon gibi pulmoner yan etkileri daha fazla gösterir (3, 10, 14, 15).

Yapılan çalışmalarda beta-2 reseptörlerin ön segmentte dominant olduğu (6), aynı zamanda silier proseslerde de beta-2 subtipin bulunduğu gösterilmiştir. Selektif beta ARB'lerden daha az etkilidir (12). Çalışmamızda timolol maleat kullanan grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında GIB'da istatistiksel olarak anlamlı düşüş kaydedildi.

Pulmoner beta-2 adreno reseptörlerin stimülasyonu bronşial kaslarda relaksasyona neden olur, blokajı ise hava yolu rezistansında artış yapar. Betaxolol kardioselektiftir, solunum fonksiyon testlerini diğer beta ARB'lerden daha az etkiler. Timolol maleat non-selektif ajan olması nedeniyle SFT'lerinde azalmaya neden olur (6, 11, 16-19). Çalışmamızda timolol maleat kullandığımız gruplarda solunum fonksiyon testlerinde düşüş kaydedtik, ancak betaxolol kullanan gruplarla karşılaştırıldığında sonuçlarımız istatistiki yönden anlamlı bulunmadı. SFT'lerindeki düşüşün az olması çalışmaya sağlıklı bireylerin alınmasından kaynaklanabilir. Çünkü sağlıklı bireylerdeki sempatik aktivasyon yani katekolamin deşarjı az olacağından, sempatik blokajda da etkilene miktarı az olacaktır (10, 19, 20).

Nabız sayısında tüm gruplarda düşüş kaydedilmiştir. Timolol maleat kullanılan gruplardaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi. Bunun nedeninin timololün beta-1 blokajı ile oluşan bradikardi ve periferik vasküler beta-2 blokaj sonucu oluşan vazokonstrüksiyonun baroreseptörleri aktivasyonu, buna bağlı vagal stimülasyonun yaptığı bradikardinin eklenmesi olarak düşünülebilir (10, 11, 19-22).

Özellikle sistolik kan basıncındaki azalma timolol kullanılan grupta daha belirgindir ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiki yönden anlamlı bulunmuştur. Periferik vasküler beta-2 adreno reseptörlerin blokajı vazokonstrüksiyona neden olur. Beta-2 blokaj ile damarlarda alfa reseptörlerin tonüsü artar ve bu da vazokonstrüksiyona yol açar. Kan basıncında artış beklenirken kardiyak beta-1 blokajla oluşan bradikardi ve uzun dönemde böbreklerde beta-1 blokajla renin-angiotensin sistemini etkileyerek özellikle sistolik kan basıncında azalmaya neden olur (10, 11, 19-22).

Sonuç olarak beta ARB'ler glokom tedavisinde genişçe kullanım alanı bulmaktadır. Non-selektif ajanların selektif olanlara göre solunum fonksiyon testleri, nabız ve sistolik kan basıncında daha belirgin düşmeye neden olduğundan, kardiyak ve respiratuar sorunları olanlarda selektif beta ARB'lerin tercih edilmesinde yarar vardır.

KAYNAKLAR:

1. Turaçtı ME. Beta adrenerjik reseptör blokajları. I Ulusal oftalmoloji kursu, Ankara GATA Basımevi 1982; 145-52.

2. Gürbüz L, Turaçtı E, Karabıyıkoglu G, Doğanay K, Sin B. Glukomlu hastalarda beta-adrenerjik reseptör bloken (Timolol Maleat) tedavisinin ventilatuar fonksiyonlarda ve arter kan gazları üzerindeki etkileri. Ankara Tıp Bülteni 1987; 9:15-28.

3. Bülbül M, Bekir N. Glukom tedavisindeki ARB'lerin yeri. Gaziantep Üniv. Tıp Fak Dergisi. 1992; 5 (Baskıda).

4. 'Cairns JE. Glaucoma. Grufe and strattion harcourt brace jovanovic publishers. 1989; 1:153-72.

5. Kanski JJ, Clinical Ophthalmology. Butterworth international editions. 1989; 7:182-229.

6. Yıldırım M, Yurdakul S, Topbaş S, Özer A, Türe M, Ata N, Ardic S. Primer açık açılı glukomda carteolol, timolol maleat ve betaxolol'un göz içi basıncına, kardiyovasküler sisteme ve solunum fonksiyonlarına olan etkilerinin karşılaştırılması. T Oft Gaz, 1991;21:287-93.

7. Carter U, Brooks DE, Doyle DL, Drance Ms, Investigations into a vasculer etiology for low-tension glaucoma. Ophthalmology, 1990; 97:49-55.

8. Chauhan BC, Drance MS, Douglas RG. The time course of intraocular pressure in Timolol-Treated and Untreated Glaucoma Suspects. Am J Ophthalmol 1989; 107:471-5.

9. Zimmerman, JJ, Kaufman HE. Timolol. Arch Ophthalmol 1977; 95:605-7.

10. Kayalp O. Tıbbi Farmakoloji cilt 2, beta adrenerjik reseptör blokajları. Ankara, Ulucan Matbaası, 1985; 1192-1220.

11. Gerber SL, Cantor LB, Brater DG. Systemic drug interactions with topical glaucoma medications. Surv Ophthalmol, 1990; 35(3):205-8.

12. Berggren L. Pharmacological and clinical aspects of glaucoma therapy. Acta Ophthalmol, 1990; 68:497-507.

13. Allen CR, Hertzmark E, Walker NA, Eptein LD. A Double-masked comparison of betaxolol vs timolol in the treatment of open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol, 1986; May 102:535-41.

14. Weinreb NR, Van Buisirk M, Chemiack R, Drake MM. Long-term Betaxolol therapy in glaucoma patients with pulmoner disease. Am J Ophthalmol. 1988; 106:162-7.

Dunn LT, Gerber JM, Shen SA, Fernandez E, Iseman DM, Chertac Reuben. The effect of topical ophthalmic instillation of timolol and betaxolol on lung function in astmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:264-8.

Van Buskirk M, Weinreb RN, Bern DP, Lustgarten JS, Pados SM, Drake MM. Betaxolol in patients with glaucoma and asthma. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:531-4.

17. Çellkoğu S. Solunum fizyolojisi. Akciğrs fonksiyon testleri (West, JB'den çeviri) I Ü Cer Tıp Fak Yayınları, İstanbul Temel Matbaası, 1982:156-66.

18. Fishman PA. Pulmoner Diseases and disorders, McGraw-Hill Book Company. 1988;3:2469-74.

19. Braunwaid E. Heart disease. WB Saunders Company. 1988:874-5.

20. Wyngaerden BÖ, Lyod HS. Cecil textbook of medicine WB Saunders Company 1988; 1:289-408.

21. Leier VC, Baker D, Weber P. Cardiovascular effects of ophthalmic timolol. *Ann Int Med.* 1986; 104:197-9.

22. Atkins JM, Pugh BR, Titewell RM. Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise. *Am J Ophthalmol*, 1985;99:173-5.