

Primer Açık Açılı Glokomda Timolol Maleat, Betaxolol HCl ve Carteolol' ün Görme Alanı Üzerine Etkileri

Erdoğan Aydın (*), Haluk Ertürk (**)

ÖZET

Amaç: Primer Açık Açılı Glokomda Timolol Maleat, Betaxolol HCl ve Carteolol' un Görme Alanı Üzerine Etkilerini değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Timolol maleat %0,5 grubunda 14 hastanın 23 gözü, betaxolol HCl %0,5 grubunda 15 hastanın 25 gözü ve carteolol %2 grubunda 13 hastanın 21 gözü değerlendirilmeye alınmıştır. Tüm olgularda açı ve optik sinir başını içeren tam bir oftalmolojik muayene ve Bilgisayarlı Görme Alanı (BSGA) incelemesi yapıldı. Olgular 3 ay aralıklarla, timolol grubunda 37,64±12,74 ay, betaxolol grubunda 39,93±13,02 ay, carteolol %2 grubunda 25,15±5,14 ay süre ile takip edildi.

Bulgular: On beş aylık izlem periyodu öncesi ile izlem periyodu boyunca, görme keskinlikleri ve vertikal c/d oranlarında değişim izlenmedi. İlk 3 ayda timolol ve carteolol gruplarında daha belirgin olmak üzere, her üç grupta da ortalama GİB'lerinde başlangıca göre düşme görüldü ($p<0,05$). 3. ve 6. ay arasında ortalama GİB'ndeki düşme carteolol grubunda diğer gruplara göre daha fazlaydı. Fakat gruplar arası karşılaştırma anlamlı değildi ($p>0,05$). Altıncı aydan sonra her üç grubun kendi içindeki ortalama GİB'lerinde belirgin düşüş gözlenmedi ($p>0,05$).

Timolol %0,5, betaxolol %0,5 ve carteolol %2 gruplarında GİB sırasıyla %25,12, %23,59 ve %25,79 oranında düşürmüştür. Fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Timolol %0,5, betaxolol %0,5 ve carteolol %2 gruplarındaki hastaların görme alanlarında yaygın retinal duyarlılık (MD) kaybının önlenmesi ve duyarlılık artışı sırasıyla %52,17, %76 ve %33,33 oranlarındaydı. Betaxolol grubunda ortalama retinal duyarlılık kaybındaki azalma oranı, timolol ve carteolol gruplarına göre anlamlıydı ($p < 0,05$).

Timolol %0,5, betaxolol %0,5 ve carteolol %2 gruplarında sırasıyla %47,82, %56 ve %57,14 oranında lokal görme alanı (CPSD) kayıplarında stabilizasyon ve iyileşme izlendi. Gruplar arası fark anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: PAAG' lu olgularda yaygın retina duyarlılığındaki korunmanın ve artışın en fazla betaxolol grubunda olduğu, bunu da sırasıyla timolol ve carteolol gruplarının izlediği bulundu. Lokalize görme alanı kayıplarını önleyici etkinin de betaxololda en fazla, sırasıyla bunu carteolol ve timolol gruplarının izlediği görüldü. Carteolol %2, PAAG'lu olguların tedavisinde betaxolol %0,5 dan sonra bir alternatif β bloker olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: β Blokerler, Primer açık açılı glokom, Görme alanı, perimetri.

(*) İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

(**) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 09.12.1999

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 31.01.2000

Kabul Tarihi: 23.02.2000

SUMMARY

Effects of Timolol Maleate, Betaxolol HCl and Carteolol on Visual Field in Primary Open Angle Glaucoma

Purpose: Evaluation of the effects of %0,5 timolol maleate, %0,5 betaxolol HCl and %2 carteolol on visual field in the treatment of primary open angle glaucoma.

Material and Method: Twenty-three eyes of the 14 patients in timolol group, 25 eyes of 15 patients in betaxolol group and 21 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 evaluated in each patient. Patients in timolol group were followed up for the mean period of $37,64 \pm 12,74$ months, in betaxolol group for $39,93 \pm 13,02$ months and in carteolol group for $25,15 \pm 5,14$ months and examined with 3 months intervals.

Results: There was no difference between the three groups before or during follow-up period in visual acuity and vertical c/d ratio. 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 sixth month, mean IOP decrease were 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 ($p > 0,05$).

Reduction of widespread retinal sensitivity loss (MD) in timolol, betaxolol and carteolol groups were %57,17, %76 and %33 respectively. Reduction of retinal sensitivity loss was more significant in betaxolol group than in other groups ($p < 0,05$).

Reduction of focal loss in visual fields (CPSD) of timolol, betaxolol and carteolol groups were 47.82%, 56% and 57.14% respectively. Differences among the groups were not found significant ($p > 0,05$).

Conclusion: Reduction of widespread retinal sensitivity loss in betaxolol group was more than timolol and carteolol groups. Reduction of focal loss in visual fields of betaxolol group was more effectively than carteolol and timolol groups. Consequently, Carteolol in POAG might be preferred another alternative drug as betaxolol.

Key Words: β -blockers, Primary Open Angle Glaucoma, Visual field, Perimetry.

GİRİŞ

Göz içi basınç (GİB) artışı glokomatöz optik atrofi ve görme alanı (GA) kaybına sebep olan kontrol edilemeyen tek faktördür. Bu amaçla topikal uygulanan β blokerler, primer açık açılı glokom (PAAG) ve oküler hipertansiyonun (OH) tıbbi tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlar olmuşlardır. Bu sınıf ilaçların prototip birleştiği timolol maleat olup, 1978 yılından günümüze değin kullanıma giren β blokerlerin (levabunolol, metipronolol, betaxolol, carteolol) karşılaştırılmalarında referans olmuştur (1,2,3,4). Ancak selektif olmayan β bloker, timolol maleat, 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'nı düşüren ve GA'nı koruyan ajanlara ihtiyaç duyulmuştur.

Betaxolol kardiyoselektif bir β bloker olup, karşılaştırmalı çalışmalarda GİB düşürmede etkili ve güvenli-

bir ilaç olduğu, aynı zamanda nöroprotektif özelliğinin de bulunduğu gösterilmiştir (4,5,6,7,8). Betaxolol, kalsiyum kanalları içinden kalsiyum alınımını inhibe ederek damar çeperi üzerine direkt vazodilatatör etki gösterir. Cyclic guanine monophosphate" (cGMP), prostaglandinler (PG) ve gevşetici faktörler dilatasyon mekanizmasında rol oynamamaktadır (9).

Carteolol ise uzun etki süreli, tek intrensekt semptomimetik aktivitesi (İSA) olan, selektif olmayan β blokerdir. Sistemik beta-blokaj etkisini azaltarak yan etki sıklığını düşürmektedir. Yapılan pilot çalışmalarda, carteololun GİB düşürücü etkisinin timolola yakın olduğu gösterilmiştir (10,11,12). GİB düşürmedeki etkinliği, nöroprotektif özelliği ve yan etkileriyle ilgili karşılaştırmalı çalışmalar halen devam etmektedir. İSA etkisi olan carteolol hem direkt agonist etki ile hem de vasküler endotelden vazodilatatör maddelerin salınımı ile dilatasyon meydana getirir (13,14,15). Optik sinir başı kan akımın-

da da artışa sebep olduğu gösterilmiştir (16,17). Özellikle glokomun vasküler komponenti dikkate alındığında, retinal dolaşımı arttıracak bu tip etkisi olan β blokerlerin önemi artmaktadır.

Biz de çalışmamızda timolol maleat %0,5, betaxolol HCI %0,5 ve carteolol %2'in görme alanı üzerindeki iyileştirici ve stabilize edici etkilerini "mean deviation" (MD), "corrected pattern standart deviation" (CPSD) ile değerlendirerek karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

U.Ü. Tıp Fak. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Biriminde Kasım 1992-Temmuz 1998 tarihleri arasında üç grupta izlenen PAAG toplam 42 hastanın 79 gözüne timolol maleat %0,5, betaxolol HCI %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 maleat %0,5 tedavisi alanlardan oluşmaktaydı.

Timololdan başka antiglokom tedavisi ilaç almış olanlar, daha önceki aylarda herhangi bir sistemik beta bloker almış olanlar, trisiklik antidepresan ve monoaminoksidad 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 inflamasyonu olanlar, korneal travma yada 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 6/10 altındaki hastalar, sferik olarak 5.00 diyoptriden fazla miyopisi ve hipermetropisi bulunanlar ve 1.5 diyoptriden fazla astigmatizması olanlar değerlendirmeye alınmadı. Görme alanı incelemesinin Humphrey Field Analyser (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. Ayrıca tüm gruplardaki hastalar, hastalıkları ve uygulanan tedavi yönünden bilgilendirildiler.

Başlangıç GİB, Goldmann applanasyon tonometriyle 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 perimetre ile görme alanı muayeneleri tekrarlandı. Görme alanı muayeneleri HFA, STATPAC-1 in tam eşik değer stratejisini uygulayan santral 30-2 eşik değer programı ile çapı III olan beyaz üzerine beyaz uyarıcı kullanılarak yapıldı. Görme alanı kayıpları, ortalama yaygın duyarlılık değişimini ifade eden "mean deviation" (MD) ve lokalize görme alanı kaybını ifade eden ve kısa süreli fluktuasyonların test sırasındaki etkisinin çıkartıldığı "Corrected Pattern Standard Deviation" (CPSD) ile 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 fluktuasyonu 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.

Her üç gruptaki hastaların tedavi öncesi en az bir, varsa iki yada daha fazla tedavi sırasında ise son iki görme alanına ait global indekslerinin (MD, CPSD) ortalamaları hesaplandı. Her grup için global indekslerdeki ortalama değişim yüzdesi de hesaplandı. Global indekslerin tedavi öncesi ve sonrası MD, CPSD değerlerinin ortalaması eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırıldı. Bu değerlerde tedaviye bağlı olarak da yüzdelerdeki değişim oranlarının gruplar arasındaki karşılaştırılmasında çoklu ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında tedaviye bağlı GİB'lerindeki değişim miktarı tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ile karşılaştırıldı. Sonucun anlamlı çıktığı durumda gruplar arasında farklılığın değerlendirilmesinde ileri test olan en az anlamlı farklılık (LSD) testi uygulanmıştır. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlılık kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda STATISTICA programından yararlanıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 42 hastanın 17'si erkek (%40,47) ve 25'i kadın (%59,52) idi. Timolol maleat 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 maleat %0,5 uygulanan grupta 53-78 olup, ortalama yaş $65,93 \pm 6,28$, betaxolol %0,5 uygulanan grupta 44-78 olup, ortalama yaş $58,06 \pm 10,0$ carteolol %2 uygulanan grupta yaş dağılımı 46-87 olup, ortalama yaş $60,61 \pm 11,35$ idi.

GİB, timolol olan grupta tedavi öncesi dönemde 22-28 mmHg ortalama $23,52 \pm 1,97$ mmHg, betaxolol kullanan grupta 22 -31 mmHg ortalama $24,12 \pm 2,45$ mmHg, carteolol alan grupta 22 -28 mmHg ortalama $23,14 \pm 1,45$ mmHg idi. Tedavi süresince timolol kullanan 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 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. Çalışma öncesi betaxolol grubundan 2 hasta ve carteolol grubundan 2 hasta 1 ay süreyle timolol kullanmıştı. Bu hastalar 20 günlük "wash-out" periyodu sonrası çalışmaya dahil edildi. Ortalama takip süresi timolol grubunda $37,64 \pm 12,74$ ay (15 -55 ay), betaxolol grubunda $39,93 \pm 13,02$ ay (15 -62 ay), carteolol grubunda $25,15 \pm 5,14$ ay (18-33 ay) idi.

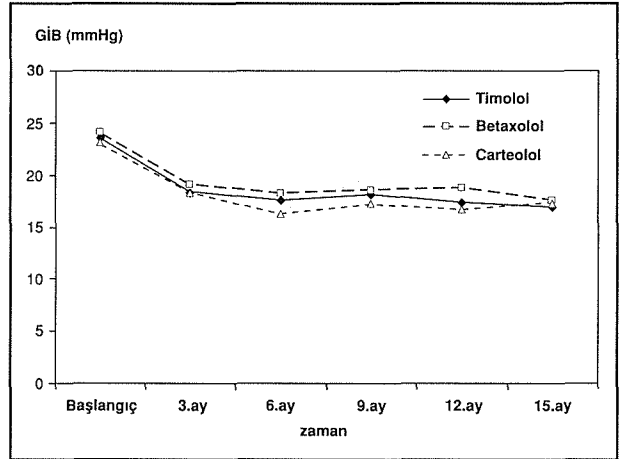
Görme alanı muayeneleri arasındaki ortalama süre timolol grubunda $10,63 \pm 5,21$ ay (2-22,5ay); betaxolol grubunda $10,09 \pm 4,07$ ay (4-19,5ay); carteolol grubunda

$10,26 \pm 3,35$ (5-16,5ay) 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 (Tablo 1).

15 Aylık izlem süresinde ilk 3 ayda timolol, carteolol gruplarında daha belirgin olmak üzere, her üç grupta da ortalama GİB'lerinde başlangıca göre belirgin bir düşme görüldü ($p < 0,05$). Fakat gruplar arası karşılaştırılarda ise istatistiki anlamlılık yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 1).

Timolol grubunda 8 hastanın (%57,14) 12 gözünde (%52,17) GİB düşürmede ve görme alanlarında yaygın duyarlılık kaybını önlemede etkili olmuşken, %0,5 betaxolol grubundaki 12 hastanın (%80) 19 gözünde (%76) GİB düşürülmede ve görme alanlarında yaygın duyarlı-

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

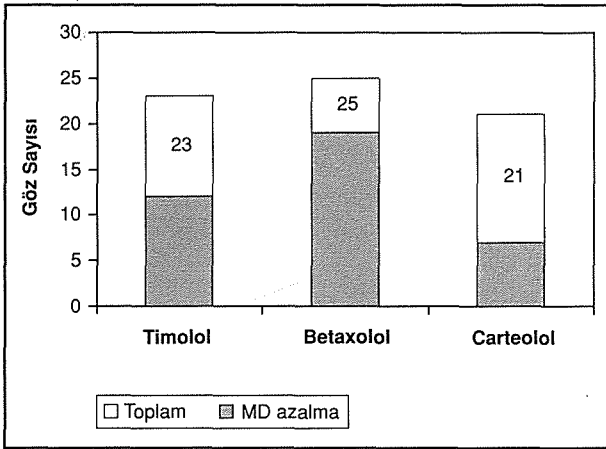


Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

| | Timolol | Betaxolol | Carteolol |
|----------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Yaş (yıl) | | | |
| Ortalama ± standart sapma | $65,92 \pm 6,28$ | $58,06 \pm 10,0$ | $60 \pm 11,35$ |
| Değişim aralığı | 53-78 | 44-78 | 46-87 |
| Cinsiyet | | | |
| E rkek | 7 | 7 | 3 |
| Kadın | 7 | 8 | 10 |
| Ortalama takip süresi (Ay) | $37,64 \pm 12,74$ | $39,93 \pm 13,02$ | $25,15 \pm 5,14$ |
| MD (standart sapma (dB) | $-3,37 \pm 2,45$ | $-2,12 \pm 3,91$ | $-2,19 \pm 3,7$ |
| Değişim aralığı | (0,8) - (-10,42) | (1,73) - (-17,63) | (1,66) - (-12,0) |
| CPSD±standart sapma(dB) | $2,92 \pm 2,44$ | $2,48 \pm 2,84$ | $2,00 \pm 1,74$ |
| Değişim aralığı | (0,7) - (12,48) | (0,09) - (13,97) | 0 - (7,44) |

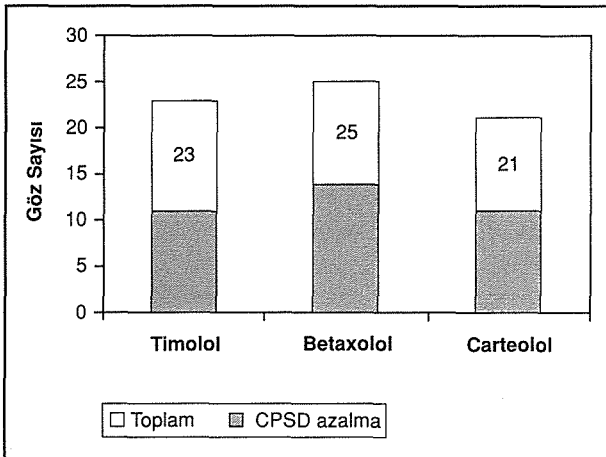
lık kaybını önlemede başarılı olmuştur. Carteolol grubunda ise 6 hastanın (%46.15) 7 gözünde (%33.3) GİB düşürmede ve görme alanlarında yaygın duyarlılık kaybını engellemiştir. Gruplar içi tedavi öncesi ve tedavi sonu yapılan karşılaştırılmalarda betaxololun, timolol ve carteolol gruplarına göre yaygın duyarlılık kaybını azaltmada istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada betaxolol, timolol ve carteolol gruplarına göre yaygın duyarlılık kaybını (MD) önlemede istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,01$) (Şekil 2).

Şekil 2. Timolol, betaxolol ve carteolol gruplarındaki MD değişim oranları



Görme alanlarındaki lokalize defektleri belirlemek için CPSD ile değerlendirilen timolol maleat grubundaki 9 hastanın (%64.28) 11 gözünde (%47.82), betaxolol grubundaki 11 hastanın (%73.33) 14 gözünde (%56), carteolol grubundaki 8 hastanın (%61.15) 12 gözünde (%57.14) (CPSD da azalma) lokal GA kayıplarında stabilizasyon ve iyileşme izlenmiştir (Şekil 3).

Şekil 3. Timolol, betaxolol ve carteolol gruplarındaki CPSD değişim oranları



Her üç grupta da grup içi başlangıç ve tedavi sonu CPSD' lar arasında görülen düzelme, istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Gruplar arasında tedavi başlangıcı ve sonu CPSD' larında azalma ve stabilizasyonu olan hastalar karşılaştırıldığında da istatistiki anlamlılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Carteolol grubunda 1 hastanın 2 gözüne 21. ayda pilokarpın %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 uygulanmıştır. Betaxolol grubunda bir hasta da 24. ayda takipten çıkmıştır.

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

TARTIŞMA

β adrenerjik inhibitörler ya da β blokerler GİB düşürmek için en yaygın olarak kullanılan ajanlardır. β blokerlerin ayrımları; selektiviteleri, parsiyel agonist ya da İSA olup olmasına, adrenerjik bloke edici potansiyellerine, membran stabilize edici aktivitelerine ve farmakokinetik karekteristiklerine göre yapılmaktadır. Prototip oftalmik β bloker olması ve uzun yıllardır kullanılması sebebiyle timolol, karşılaştırma için referans kabul edilmektedir. Timolol maleat glokom tedavisi için topikal kullanılan ilk β bloker olup, günümüzde en yaygın olarak yazılan ajan olmayı sürdürmektedir. Timololun kullanımına başlanmasından günümüze kadar, selektif olmayan yeni β blokerler (levobunolol, metipranolol ve carteolol) GİB düşürücü ajan olarak piyasaya çıkmıştır. Ayrıca β -1 selektif bloker olan betaxolol HCl 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.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi her üç grupta da GİB düşürmede etkili olduğu görülmüş, fakat gruplar arasında istatistiki anlamlılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (4,6,7,12,20,21).

Glokomda GİB azaltmadaki amaç görme alanı kaybını önlemek ya da en azından azaltmaktır. Bununla be-

raber düşük GİB seviyelerinin daha ileri görme alan kaybının korunması için garanti değildir. İlerleyici görme alanı kaybı, filtrasyon cerrahileri sonrası normal sınırlar içinde GİB'a rağmen, PAAG' lu hastalarda %18 ile %40 arasında bildirilmiştir (22,23).

Hart WM ve ark.72 PAAG hastanın 98 gözüünü 10 yıl boyunca takip etmiş, tüm gözler düzenli tedavi almalarına rağmen 63 gözün 46' nda (%73), hastalarda ilerleyici GA kaybı tespit edilmiştir (24).

Collignon-Brach'in çalışmasında, timolol ve betaxolol kullanan olguların 48 aylık takibinde betaxololun 6 aydan itibaren görme alanında iyileşmenin başlamış, takip süresinin sonuna kadar devam ettiği gösterilmiştir (5). Kaiser ve arkadaşlarının, betaxolol ve timolol ile PAAG'lu 48 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 3 aydan itibaren betaxolol grubunda iyileşme başladığını tespit etmiş fakat iki grup arasında istatistiki anlamlılık bulamamışlardır (6). Messmer ve ark. betaxolol ve timolol kullanan 40 olguluk PAAG'lu serilerinde, 18 aylık takip sonunda betaxololun GA larında timolola göre belirgin bir düzelme sağladığını tespit etmişlerdir ($p=0,04$) (4).

Taşındı ve ark.nın 79 PAAG'lu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada betaxolol un GA kaybını önlemede timolola göre daha etkili olduğunu bildirmiş olup, gruplar arası istatistiki anlamlılık gösterememiştir ($p>0,05$) (7). Tuna ve ark. betaxolol kullanan 30 olguluk PAAG serilerinde 1 yıllık takip sonunda görme alanında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (25). Flammer J ve arkadaşlarının PAAG lu 120 hasta üzerinde timolol ve carteolol karşılaştırmalı çalışmalarında 1 yıllık görme alanlarında iki grup arasında stabilizasyon ve düzelme yönünden anlamlı farklılık bulamamışlardır ($p>0,05$). Grupları farklı glukom evrelerinden hastalar içerdiğini bildirmişlerdir (12). Bizim bulgularımızda, literatürdeki çalışmalarda sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür (4-7). Çalışmamızda gruplar içi tedavi öncesi ve tedavi sonu yapılan karşılaştırmalarda betaxololun, timolol ve carteolol gruplarına göre yaygın duyarlılık kaybını azaltmada istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada betaxolol, timolol ve carteolol gruplarına göre yaygın duyarlılık kaybını (MD) önlemede istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$).

Görme alanlarındaki lokalize defektleri belirlemek için CPSD ile değerlendirilen her üç grupta da, grup içi başlangıç ve tedavi sonu CPSD'lar arasında görülen düzelme istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p>0,05$), en fazla CPSD da azalma betaxolol grubunda olup, bunu sırasıyla carteolol ve timolol grubu izlemiştir. Gruplar arasında tedavi başlangıcı ve sonu CPSD'

larda azalma ve stabilizasyon gösteren hastalar karşılaştırıldığında da istatistiki anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Drance, betaxolol %0,5 ve timolol %0,5 uygulanan ($MD<10$ dB) lokalize skotom içeren PAAG'lu 27 hasta da CPSD'ları, diğer bir deyim ile lokalize defekt kayıplarının değişimlerini 2 yıllık süreyle incelemiş, betaxololun sonuçlarının timolola göre daha iyi olmasına rağmen, istatistiksel anlamlılık tespit etmedi ($p>0,05$) (26).

GİB düşürülmesine rağmen tedavide hastaların görme alanlarında kötüleşmenin olması, araştırmacıları β blokerlerin pulsatil oküler kan akımı (POKA) üzerindeki etkilerine yönlendirmiştir.

Selektif olmayan β blokerlerin POKA'nı belirgin olarak azalttığını bildirilmiştir (27). Van Buskirk EM, koroid damarlarında, retinal arter ve venlerdeki respörlerin β -2 nin alt grubunda olduğu göstermiş olup, selektif β blokerlerin POKA üzerinde olumsuz etkisinin daha az olduğunu bildirmiştir (28). Ayrıca betaxololun siliyer arterlerde direkt vazodilatatör etkisinin olduğu, betaxololun bu etkisinin timololda 10 kat, cateololdan 6 kat fazla olduğu bulunmuştur (9,29).

Tamaki ve ark. carteololun insanlarda 3 hafta kullanımının optik sinir başı kan akımını arttırdığını gösterirken, Yamazaki S ve ark. nın, carteolol ve timolol un sağlıklı gönüllülerdeki karşılaştırmasında carteololun, timolola göre pulsatil volem değişikliklerini (PVC) belirgin olarak arttırdığını bildirmişlerdir (16,17). Ocakoğlu ve ark. larının carteolol %2 tek doz uygulamasında 1. ve 2. saatte hem GİB da etkin düşme sağlandığını, hem de retinal damar çaplarında artışlar tespit etmişlerdir (30).

İn vitro yapılan çalışmalarda, carteolol un arter ve venlerin endotelinden prostosiklin salınımını uyardığı gösterilmiştir. Prostosiklinin bilindiği üzere vazodilatatör, hücre koruyucu ve trombosit agregasyonunu önleyici etkileri bulunmaktadır (31,32).

Sonuç olarak, MD azalma en fazla betaxolol, sırasıyla timolol ve carteololda izlenirken, yine CPSD'da azalmanın betaxolol' da en fazla, sırasıyla bunu carteolol ve timololun izlediği bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda olgu sayımızın sınırlı olması ve olgularımızın farklı glukom evrelerinde bulunmasının, sonuçlarımız üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz. Carteololun görme alanını korumadaki etkinliği, aynı glukom evresinde ve daha geniş hasta serilerinde başka çalışmalar ile değerlendirilmesi daha net sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.

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 SM Drance, 1997, Kugler Publication, Amsterdam: pp227-34
8. Vogel R, Tipping R, Kulaga SF, Clineschmidt CMR: 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, Journel 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. Stewart RH, Kimbrough RL, Ward RL: Betaxolol vs timolol. A six-month double-blind comparison. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(1): 46-8.
21. 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.
22. Werner EB, Drance SM: Trabeculectomy and the progression of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol*. 1977;95:1374-7.
23. Kidd MN, O'Connor M: Progression of field loss after trabeculectomy: a five-year follow-up. *Br J Ophthalmol*. 1985;69:827-31.
24. Hart WM Jr, Becker B: The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*. 1982; 89:268-79.
25. Tuna T, Aykent N, Köklü G, Fırat E: Primer açık açılı glokomda betaxolol kullanımı ve görme alanına etkiler. XXVIII. U. Türk Oft. Kong Bül. Doğan ÖK, Aydın RC ed. Antalya-1994, Cilt 3, sy.1071-2.
26. Drance SM: A Comparison of the effects of betaxolol and timolol on the corrected loss variance in patients with open-angle glaucoma, *Vascular factors and neuroprotection in glaucoma*, ed SM Drance, Kugler Publication Amsterdam, 1997, pp221-226.
27. 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.
28. Van Buskirk EM, Bacon DR, Fahrenbach WH: Ciliary vasoconstriction after topical adrenergic drugs. *Am J Ophthalmol*, 1990;109:511-7.
29. 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.
30. 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.
31. Janczewski P, Boulanger C, Iqbal A, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent effects of carteolol, *The J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1988;247:590-595.
32. Bonne C, Modat G: Effect of Carteolol on the release of Prostaglandin(PGI₂) by rabbit optic nerve in vitro. *International Glaucoma Symposium*, Singapore, 1990.