

Primer Açık Açılı Glokomlu Olgularda Topikal Beta Blokerler ve Kalsiyum Kanal Blokerü Flunarizinin Göziçi Basıncı ve Görme Alanı Üzerindeki Etkileri

Alper Yarangümeli (*), Ali Sarpkaya (*), Özlem Gürbüz Köz (*), Gülcan Kural (**)

ÖZET

Amaç: Primer açık açılı glokom (PAAG) tedavisinde kullanılan topikal β blokerlerden timolol, betaksolol ve karteolol ile β bloker tedavisine kombine edilen, sistemik kalsiyum kanal blokerü, flunarizinin göziçi basıncı (GİB) ve görme alanı üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: PAAG nedeniyle takibedilen 30 hastanın 30 gözü prospektif çalışma kapsamına alınarak onar hasta içeren üç β bloker grubu oluşturuldu. Hastaların GİB ölçümleri ve Humphrey bilgisayarla görme alanı muayeneleri tüm ilaçların kesilmesinden sonra, 15 günlük topikal β bloker tedavisinden sonra ve kombine edilen iki aylık oral flunarizin tedavisinden sonra toplam üç kez tekrarlandı ve sonuçlar istatistiksel analizlerle karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Her üç β bloker GİB'ni benzer şekilde anlamlı ölçüde düşürürken flunarizin kombinasyonunun GİB üzerinde etkisi bulunmamıştır. Görme alanı indekslerinde her üç β bloker ile anlamlı olmayan düzelmeler izlenirken, betaksolol-flunarizin kombinasyonu ile düzelmeye anlamlılık sınırına gelmiştir.

Tartışma: PAAG'lu olgularda β blokerlerle kombine edilen oral kalsiyum kanal blokerü, flunarizinin, nöron koruyucu etkileri açısından uygun hastalarda, özellikle betaksolol kombinasyonu ile uzun dönemde olumlu sonuçlar verebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, beta blokerler, Kalsiyum kanal blokerleri, Flunarizin, Görme alanı

SUMMARY

Systemic and Ocular Effects of Topical Beta Blockers and Calcium Channel Blocker Flunarizine in Primary Open Angle Glaucoma

Purpose: To investigate effects of topical β blockers; timolol, betaxolol and carteolol and their combination with systemic calcium channel blocker, flunarizine in primary open angle glaucoma (POAG) in terms of intraocular pressure lowering and visual protection.

Method: Thirty eyes of 30 patients with POAG were included in the prospective study and divided into three different β blocker groups. IOP measurements and Humphrey computerized visual field tests were performed after discontinuation of all systemic and topical drugs; then af-

(*) Uzm. Dr., S.B. Ankara Numune Hastanesi, I. Göz Kliğini

(**) Uzm. Dr., S.B. Ankara Numune Hastanesi, I. Göz Kliniği Şefi

Mecmuaya Geliş Tarihi: 04.09.2000

Kabul Tarihi: 12.10.2000

ter two-weeks topical β blocker treatment and finally after two-months combination therapy with oral flunarizine and the results were analysed statistically.

Results: All three β blockers significantly decreased IOP, while flunarizine had no additive effect. Visual field indices were positively but not significantly affected, however betaxolol and flunarizine combination caused an improvement near the significance range.

Discussion: Combined therapy of topical β blockers and flunarizine, an oral calcium channel blocker with neuroprotective characteristics, may be a promising alternative for long term treatment in selected cases of POAG.

Key Words: Primary open angle glaucoma, beta blockers, Calcium channel blockers, Flunarizine, Visual field

GİRİŞ

Glokom; göziçi basınç (GİB) artışı gibi mekanik faktörlerin yanısıra fonksiyonel ve/veya organik nedenli vasküler faktörlerin etkisiyle optik sinir başında (OSB) çukurlaşma ve görme alanı kayıpları ile karakterize bir hastalık grubu olarak tanımlanmaktadır (1).

Yakın bir geçmişe kadar glokom tedavisinde öncelikle amaç GİB'ni düşürmek olmuştur. Ancak modern glokom tedavisinde, ilaçların yalnızca GİB'ni hangi oranda düşürdükleri değil; görme alanı kaybını ne derecede azalttıkları, OSB atrofisini durdurup durdurmadıkları ve oküler kan akımı ile sistemik hemodinamik parametreler üzerindeki olası etkileri de araştırma konusu olmaktadır (2-4).

Günümüzde topikal beta (β) bloker ilaçlar, glokomun hemen her tipinde ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Non-selektif bir β bloker olan timolol, selektif bir β bloker olan betaxolol (betaxolol), ve non-selektif ancak intrinsek sempatomimetik aktiviteli (İSA) bir β bloker olan karteolol (carteolol), β bloker ilaçlar içerisinde prototip özellikleriyle en sık başvurulanlardır (5).

Ganglion hücrelerinin iskemik veya apoptotik kolapsını engelleyecek veya hasara direncini arttıracak, daha da ileri gidilecek olunursa rejenerasyonuna yardımcı olarak nöron koruyucu ilaçların nöroprotektif medikasyonların araştırılmasına halen devam edilmektedir (6).

Uzun zamandır migrenin proflaktik tedavisinde, vertigolarda, tedaviye dirençli epilepsilerde ek ilaç olarak kullanılan bir klas IV kalsiyum kanal blokerü olan flunarizinin; nöron koruyucu etkilerinin bulunduğu öne sürülmektedir (7).

Çalışmamızda; glokom hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılan β blokerlerden timolol, betaxolol ve karteolol ile nöroprotektif özelliği göz önüne alınarak β bloker tedavisiyle kombine edilen kalsiyum kanal blokerü flunarizinin göziçi basınç ve görme alanı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kasım 1998-Ağustos 1999 tarihleri arasında, Ankara Numune Hastanesi I. Göz Kliniği Glokom Biriminde primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı ile izlenmekte olan hastalardan rasgele seçilen 30 olgunun 30 gözü çalışma kapsamına alındı. Olguların tamamının GİB'leri topikal β bloker tedavisi ile regüle idi. Daha önce herhangi bir oküler cerrahi veya laser uygulanmış hastalar, son kontrollerinde görme keskinliğini 0.7 düzeyinin altına düşürecek kadar kataraktı olan, glokomatöz optik nöropati dışında arka segment patolojileri bulunan, hastalığı ileri düzeyde (çukurluk/disk oranı ≥ 0.8) ve hızlı seyirli olan, ağır görme alanı defektleri bulunan, kooperasyonu güç, düşkün hastalar, diyetle regüle olmayan diabetes mellitus (DM) hastaları, sistemik kalsiyum kanal blokerü veya β bloker kullanan hipertansiyon veya koroner arter hastaları, nörolojik hastalık öyküsü bulunanlar, sebebi ne olursa olsun vizyonu tek göze bağımlı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek onayları alındıktan sonra, topikal β bloker ilaçlar, ortalama temizlenme (wash-out) olan yaklaşık üç hafta süreyle (8) (21.56 ± 3.87 gün) kesilerek; biomikroskopik muayeneler, +90 dioptrilik lensle fundus incelemeleri, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümleri ve bilgisayarla görme alanı testleri (HFA II versiyon 745, Humphrey Instruments, Inc., San Leandro, CA) yapıldı. Tüm hastalarda, gözlerden, glokomatöz hasarı daha belirgin olanı seçilerek, çalışmaya dahil edildi.

Bilgisayarlı görme alanı muayenesi, santral 24-2 eşik programı (full-threshold) kullanılarak beyaz üzerine beyaz uyararla yapıldı. Hastaların görme alanı sonuçlarının standardizasyonu için hastalara test ile ilgili genel bilgi verilerek rahat etmeleri ve koopere olmaları sağlandı. Daha önce test deneyimi olmayan hastalar, cihazın "Demo" fonksiyonu yardımıyla alıştırmaya yaptırılarak teste hazırlandılar. Test sırasında yüksek hata izlenen hastaların testi yarıda kesilerek tekrarlandı. Her şeye rağmen güvenilirlik indeksleri (fiksasyon kaybı, yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik) düşük olan hastalar çalış-

maya alınmadı. Hastalarda test yapılan gözün pupilla çapının en az 3 mm olmasına dikkat edildi. Presbiyop hastalarda yakın görme düzeltmeleriyle görme alanı muayenelir yapıldı. Görme alanlarının değerlendirilmesinde aşağıdaki global indekslerden yararlanıldı:

1. Ortalama Sapma (OS): Yaşa göre olması gereken retinal sensitiviteden tüm noktaların farklarının ortalaması alınarak hesaplanmaktadır. Optik ortamların yetersiz geçirgenlikte olduğu presbiyopi, katarakt gibi durumlarda, glokoma bağlı generalize bir depresyon olduğu durumlarda veya çok derin lokalize skotomların bulunması durumunda OS negatifliği yüksek olarak bulunur.

2. Kısa Dönem Fluktuasyon (KF). Test süresince retinal duyarlılıktaki değişkenliğin bir ölçüsüdür. Glokomda bu değişkenlik artar. Bu indeks ayrıca bir tür güvenilirlik indeksi olarak da kabul görmektedir.

3. Patern Standart Sapma (PSS): Hastanın görme alanı konfigürasyonunun yaşına göre normalden ne kadar uzaklaştığının istatistiksel göstergesidir.

4. Düzeltilmiş Patern Standart Sapma (DPSS): Hastanın PSS'nın kısa dönem fluktuasyon etkisine göre düzeltilmesi ile elde edilen bir parametredir. Lokalize defektlerin varlığının ve derecesinin göstergesidir.

Glokom hastalarının klinik takibinde OS (MD; mean deviation) ve DPSS (CPSD; corrected pattern standard deviation) parametrelerinin kullanımı, görme alanının yorumlanması için çoğunlukla yeterli olduğundan (9) standardizasyon için hastaların OS ve DPSS sonuçlarını değerlendirilmeye alındı.

İlk muayeneleri tamamlanan hastalara, randomize olarak üç topikal β bloker ilaçtan birisi başlanarak; onar kişilik timolol maleat %0.5, betaksolol %0.5 ve karteolol %2 ilaç grupları oluşturuldu. Her hastanın yaklaşık üç hafta sonra tüm muayeneleri tekrarlandı.

İkinci incelemeleri tamamlanan hastalara kullandıkları topikal β blokerlere ek olarak migren profilaksisi için önerilen dozda (10) flunarizin (akşam saatlerinde kullanılmak üzere, oral iki adet 5 mg Sibelium kapsül) başlandı. Hastalara Sibelium başlandıktan yaklaşık iki ay sonra tüm muayeneleri tekrarlandı ve ilaçlarla ilgili yakınmaları kaydedildi. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışmayı tamamladılar.

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel açıdan anlamlılıklarının ortaya konmasında "SPSS for Windows Release 6.0" programı yardımı ile "Non-parametrik testler" kullanıldı. Grup içi farklılıkları değerlendirmek için "Wilcoxon Matched-Pairs signed-Ranks"

testi; gruplar arası farklılıkları değerlendirmek için ise "Kruskal-Wallis One-Way Anova" testinden yararlanıldı.

BULGULAR

Hastaların gruplara göre yaş, cinsiyet, incelemeye alınan gözün başlangıçtaki görme keskinliği, ve çukurluk/disk oranı (C/D) açısından dağılımları; Tablo1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların gruplara göre dağılımı

Grup	n	Yaş (ort±ss)	Cins K/E	GK (ort±ss)	C/D (ort±ss)
Betaksolol	10	56.3±5.46	6/4	0.98±0.63	0.51±0.057
Karteolol	10	56.9±5.44	6/4	0.90±0.23	0.52±0.123
Timolol	10	57.9±6.67	4/6	0.88±0.15	0.55±0.053
p		0.604	0.73	0.154	0.287

GK: Görme keskinliği, C/D: Çukurluk /disk oranı

Yapılan istatistiksel analizlere göre gruplar arasında yaş, cinsiyet, başlangıç görme keskinliği ve C/D oranları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Hastalara topikal damla başlandıktan sonra yapılan ikinci muayeneleri sırasında lokal yan etki sorgulamaları yapılarak; betaksolol grubunda iki, karteolol grubunda bir, timolol grubunda ise bir hastada başlangıçta yanma, batma olduğu, daha sonra ilaç bırakmaya gerek duyulmadan bu şikayetlerinin gerilediği öğrenildi. Hastaların son kontrolleri esnasında flunarizin kullanım döneminde de herhangi bir yan etki oluşup oluşmadığı sorgulandı. Bir hastada geçici baş ağrısı, üç hastada geçici baş dönmesi, iki hastada iştah artışı ve kilo alma, iki hastada halsizlik ve uykusuzluk olduğu; ancak ilacı bırakma veya ek ilaç kullanma gereksinimi duyulmadığı kaydedildi.

Hastaların düzeltilmiş görme keskinliği ortalaması başlangıçta ve sonraki değerlendirmelerinde sabit kalmış (Ort±SS=0.02±0.16), yapılan fundus değerlendirmelerinde anlamlı C/D oranı değişimine rastlanmamıştır (Ort±SS=0.52±0.08).

Topikal β bloker kullanımı sonrası her üç grupta da anlamlı GİB düşüşleri olmuştur ($P_{1 \text{ BKT}} < 0.01$). Flunarizin kullanımının her üç grupta da GİB üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır ($P_{2 \text{ BKT}} < 0.05$). Başlangıçtaki etki-den dolayı ilk ve son ölçümler arasındaki istatistiksel anlamlı fark devam etmektedir ($P_{3 \text{ BKT}} < 0.01$). Üçgrup

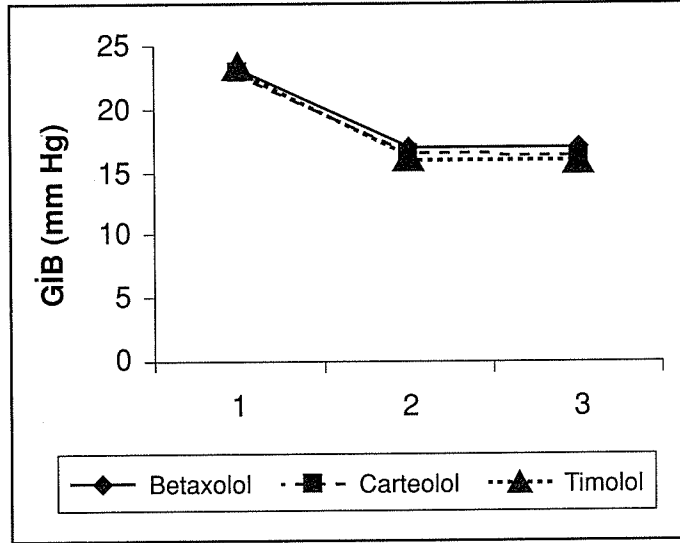
Tablo 2. GİB ölçümleri (mm Hg Appl.)

Grup	1. Ölçüm (Ort±ss)	2. Ölçüm (Ort±ss)	3. Ölçüm (Ort±ss)	*P ₁	*P ₂	*P ₃
Betaksolol	23.1 ± 1.2	16.9 ± 1.2	17.0 ± 1.3	0.005	0.753	0.005
Karteolol	23.0 ± 1.3	16.6 ± 1.8	16.3 ± 1.5	0.005	0.400	0.005
Timolol	23.4 ± 1.9	16.2 ± 2.0	15.9 ± 2.2	0.005	0.310	0.005

*P₄: 0.906*P₅: 0.822*P₆: 0.467*P₁: 1. ölçüm ile 2. ölçüm arası değişimin istatistiksel değerlendirmesi (Wilcoxon)*P₂: 2. ölçüm ile 3. ölçüm arası değişimin istatistiksel değerlendirmesi (Wilcoxon)*P₃: 1. ölçüm ile 3. ölçüm arası değişimin istatistiksel değerlendirmesi (Wilcoxon)*P₄: 1. ölçüm sonuçlarının gruplar arası farklılığının istatistiksel değerlendirmesi (Kruskal-Wallis)*P₅: 2. ölçüm sonuçlarının gruplar arası farklılığının istatistiksel değerlendirmesi (Kruskal-Wallis)*P₆: 3. ölçüm sonuçlarının gruplar arası farklılığının istatistiksel değerlendirmesi (Kruskal-Wallis)

arasında başlangıçta ve sonraki ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (P_{4,5,6}>0.05) (Tablo 2, Grafik 1).

Grafik 1. GİB ölçümleri (mm Hg Appl.)



Yapılan bilgisayarlı görme alanı incelemelerinde elde edilen OS ve DPSS sonuçları Tablo 3-4 ve Grafik 2-3'de gösterilmiştir (gösterme kolaylığı açısından ortalama sapka; -(OS) olarak belirtilmiştir).

OS indekslerinde her üç grupta çalışma sürecinde istatistiksel açıdan anlamlı değişimler olmamıştır (P_{1,2,3}>0.05). Gruplar arasında da başlangıçtaki ve sonraki ölçümlerde anlamlı farklılık oluşmamıştır (P_{4,5,6}>0.05). Topikal β bloker kullanan hastalarda, her üç grupta da birinci ve ikinci ölçümler arasında bir miktar sensitivitede artış olmuştur. Ancak bu artışlar anlamlı bulunmama ile beraber betaksolol grubunda ilk ölçümle son ölçüm

arasında istatistiksel açıdan P>0.05 - P<0.10 aralığına düşen (P_{3B}=0.75) anlamlılıkta duyarlılık artışı gelişmiştir. Yine aynı P değeri aralığında olmak üzere, karteolol grubunun ilk ve ikinci ölçümleri arasında duyarlılıkta olumlu değişim bulunmuştur (P_{1K}=0.074). Timolol grubunda benzer ölçüde değişiklikler saptanmamıştır.

DPSS indekslerinde her üç grupta da ilk ve ikinci ölçümler arasında bir miktar düzelme tespit edilmiş olup, bu değişiklik en belirgin olarak betaksolol grubunda izlenmiştir. Ancak bu değişimlerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P>0.05). Betaksolol grubunda ilk ve üçüncü ölçümler arası farklılık P>0.05 - P<0.10 aralığına kadar gelmiştir (P_{3B}=0.59). Karteolol ve timolol gruplarında benzer değişimler gözlenmemiştir. Gruplar arasında ilk ve sonraki ölçümlerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (P_{4,5,6}>0.05).

TARTIŞMA

Glokom gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde geri dönüşümsüz görme kaybının en önemli sebeplerinden biridir (11). Hastanın yaşam kalitesine olumsuz etkisi ve topluma getirdiği yükler açısından önemli bir sağlık sorunu olan hastalığın etiyopatogenezi konusunda tartışmalı noktalar bulunmaktadır (1).

GİB yüksekliğinin glokom hastalarının önemli bir grubunda etyoloji ve tedavi açısından yetersiz bir kriter olduğu görülmüştür. Oküler hipertansif olarak tanımlanan hasta grubunda GİB'leri normal sınırların üstünde seyredirken OSB'nde hasar gözlenmemekte, buna karşılık diğer bir grup hastada GİB başarıyla düşürülse de OSB hasarı ilerlemeye devam etmektedir (2). Gold-

Tablo 3. OS sonuçları (-OS), dB

Grup	1. Ölçüm (Ort±ss)	2. Ölçüm (Ort±ss)	3. Ölçüm (Ort±ss)	P ₁	P ₂	P ₃
Betaksolol	4.78 ± 2.44	4.61 ± 2.28	4.36 ± 2.29	0.444	0.168	0.075
Karteolol	3.89 ± 2.11	3.23 ± 2.04	3.36 ± 1.99	0.074	0.109	0.153
Timolol	5.20 ± 2.48	4.99 ± 2.58	5.10 ± 2.23	0.420	0.512	0.678

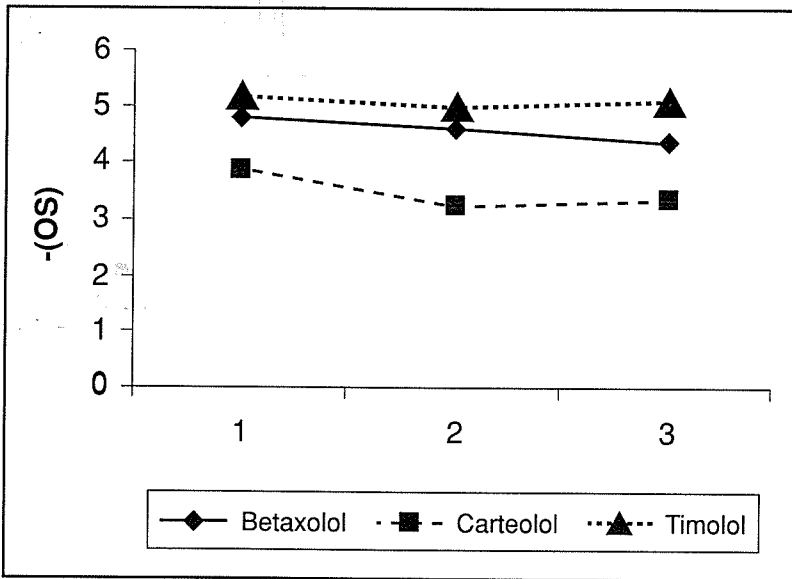
P₄: 0.106 P₅: 0.094 P₆: 0.116

Tablo 4. DPSS sonuçları (dB)

Grup	1. Ölçüm (Ort±ss)	2. Ölçüm (Ort±ss)	3. Ölçüm (Ort±ss)	P ₁	P ₂	P ₃
Betaksolol	3.18 ± 2.80	2.90 ± 2.64	2.88 ± 2.56	0.074	0.721	0.059
Karteolol	2.11 ± 1.93	1.96 ± 1.22	2.05 ± 1.11	0.798	0.332	0.952
Timolol	3.29 ± 2.92	3.09 ± 2.88	3.12 ± 2.16	0.256	0.563	0.872

P₄: 0.088 P₅: 0.073 P₆: 0.084

Grafik 2. OS değişim grafiği (-OS), dB



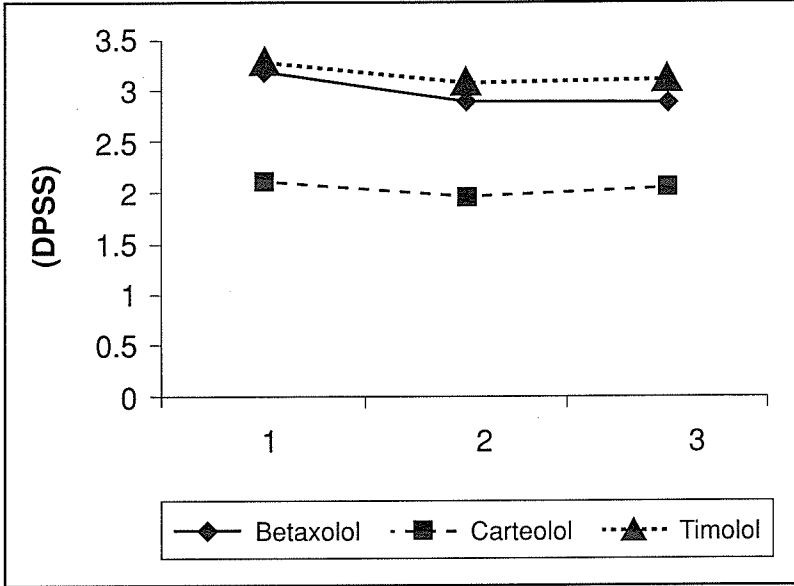
el-ayak (Raynaud fenomeni) gibi durumların sıklığına dikkat çekilmiştir (13-15). GİB'ni düşürmeye yönelik glokom tedavisinde günümüzde de en sık tercih edilen ilaç grubu olan β blokerlerin, oküler kan akımına olabilecek olumlu veya olumsuz etkileri tartışma konusu olmuştur (16). Teorik olarak nonselektif β blokerler damar düz kaslarındaki β 2 reseptörlerini de bloke ettiklerinden vazokonstriktif etkileri olabileceği düşünülmektedir. Kardiyoselektif β 1 blokerleri ile β 2 reseptörlerine herhangi bir etkileri olmayacağından vazokonstriktif etki göstermeyeceği öngörülebilir, ISA etkili β blokerlerin ise kısmi agonist potansiyellerinden dolayı vazodilatör rezerve ciddi etkilerinin bulunmadığı düşünülmektedir (17-18).

berg'e göre GİB her zaman değil, bazen etiyolojik faktör olarak rol oynamakta ve/veya çeşitli faktörlerle işbirliği yaparak tipik optik disk çukurlaşmasına ve atrofinesine neden olmaktadır (2).

HT, DM ve periferik vasküler hastalıklar gibi mikrovaskler sistemi ilgilendiren patolojilere glokomlu hastalarda sıkça rastlanmaktadır. Bunun yanında hem normotansif hem de yüksek tansiyonlu açık açılı glokomlu olgularda, vazospastik eğilimle birlikte, migren, soğuk

Çalışmamızın ilk bölümünde GİB ölçümlerinin değerlendirilmesinde her üç β blokerün de benzer oranlarda etkin şekilde GİB'ni düşürdüklerini gözlemledik (Tablo 2, Grafik). Gruplar arasında anlamlı farklılıklar olmasa da; basınç düşürücü etkinlik açısından sıralama; timolol, karteolol ve betaksolol şeklinde oluşmuştur. Hasta grubumuzun tek ilaçla kontrol edilebilen PAAG'lu olgulardan oluşmasından dolayı beklediğimiz şekilde dramatik bir GİB düşüşü sağlanmıştır. Literatürde kullandığımız β blokerlerin benzer ölçüde basınç düşürücü etkinliklerinin bulunduğu ve hastalarımızın oluşturu-

Grafik 3. DPSS değişim grafiği (-OS), dB)



duğu sıralamayan benzer etkinlik sıralaması gösterdikleriyle ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır (19-22).

Bilgisayarlı görme alanı parametrelerinin karşılaştırmalarında ise her üç grup β bloker kullanan hastada da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte düzelme gözlenmiş, grup içi değerlendirmeler göz önüne alındığında; karteololün OS'yı, betaxololün ise DPSS'yi diğerlerine göre daha olumlu etkilediği görülmüştür. Üç haftalık β bloker kullanımının görme alanında anlamlı düzelme yapması zaten beklenmemektedir. Var olan düzelme her üç β blokerün GİB'ni etkin şekilde düşürmeleriyle basınç baskısı altındaki, yaşayan hücrelerin yeniden fonksiyon kazanmasına bağlı olabilir. Benzer birçok çalışmada GİB'nin düşürülmesini takiben kısmi fonksiyonel ve anatomik düzelmelerin gerçekleşebileceğinden bahsedilmektedir (23-27). PAAG'lu olgularda, koroidal perfüzyon azaldığı için retinal hücrelerin uyarılabilirliğinin düştüğünü gösteren yayınlar vardır (17,28,29). Sonuçlarımız, Turaçlı ve ark.'nın (23), Collignon ve ark.'nın (27), Messmer ve ark.'nın (30) sonuçlarıyla uyumludur.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, ikinci ölçümleri yapılmış olan hastalara literatürde migren profilaksisinde önerilen dozda (10 mg) oral kalsiyum kanal blokerü, flunarizin (Sibelium) başlanmış (10), tüm hastalarda iki ay sonra tüm muayeneler tekrarlanarak yan etki sorgulaması yapılmıştır.

Kalsiyum kanal blokerlerinin glokom tedavisinde kullanılması, retina ve OSB perfüzyonunun, retrobulber dolaşımında vazospazmın engellenmesi ya da direkt vazo-

dilatasyonun sağlanması yoluyla artırılabilceği düşüncesiyle gündeme gelmiş, ayrıca glomatöz hasarda hedef hücre olan retina ganglion hücrelerinin eksitotoksik ve apoptotik ölümlerinde hücre içine yüksek oranlarda kalsiyum girişinin rolü ortaya konularak kalsiyum kanal blokajının nöron koruyucu etkisi üzerinde çalışmalar yapılmıştır (6,31-33).

Kalsiyum kanalları genel olarak, uyarılmaları için depolarizasyon gereken voltaj bağımlı kanallar ve uyarılmaları için NMDA gibi spesifik moleküllerin bağlanması gereken reseptör bağımlı kanallar olmak üzere iki gruptur. Klinik kullanımdaki kalsiyum kanal blokerleri L tipi kanalları etkileyerek kalp ve damar düz kas hücrelerinde kalsiyum kanal blokajı yaparlar. Nöronlarda bu tip kanalların yanında T, N, Ω ve P tipi kanallar yoğun olarak bulunmaktadır.

Glokomlu hastalarda günümüze kadar yapılan çalışmalarda, L tipi kanalları bloke ederek vazodilatasyon oluşturarak oküler kan akımının artırılabilceği hipoteziyle bu tipte kanal blokajı yapan ilaçlar denenmiştir (31).

Netland ve ark. NTG'lu olgularda, sistemik nedenlerle kalsiyum kanal blokerü kullanmakta olan hastalarda, almayanlara göre, görme alanı kayıplarının daha az olduğunu; PAAG'lu olgularda bu farkın görülmediğini bildirmişlerdir (32). Tomita ve ark. tavşanlarda ve PAAG'lu olgularda nilvadipinin oküler kan akımını artırdığını göstermişler (34), Harino ve ark. intravenöz nikardipinin kedilerde OSB dolaşımını artırdığını ancak retinal dolaşımı etkilemediğini bildirmişlerdir (35). Netland ve ark.'nın bir başka çalışmasında, normal insanlarda tek doz topikal verapamil sonrası intraoküler basınçta düşme ve SRA Rİ'nde azalma tespit etmişlerdir (36). Kitazawa ve ark. NTG olgularında 6 ay oral nifedipin kullanımını sonrasında görme alanı indekslerinde düzelme gözlemişlerdir (37). Harris ve ark. ise aynı ilacın NTG'lu olgularda herhangi bir retrobulber hemodinamik ve görme alanı düzelmesine sebep olmadığını bildirmişlerdir (38). Yamamoto ve ark., oral nilvadipin sonrası NTG'lu olgularda distal oküler damarlarda Rİ düşüşü tespit etmişlerdir (39). Drance ve ark., etiolojisinde vazospazmın rol aldığı glokom olgularında kalsiyum kanal blokerlerinin retrobulber hemodinamiği olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir (14).

Flunarizin özellikle nöronal T reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanan, periferik ve vasküler dokulara afinitesi düşük, Klas IV, non-spesifik (Ca^{++} kanalları yanın-

da Na⁺ ve K⁺ kanallarına da blokaj etkisi olan), yüksek oranda lipofilik, piperazin türevi bir kalsiyum kanal blokerüdür. Uzun yıllardır migren profilaksisinde, vertigo ve kulak çınlaması tedavisinde, tedaviye rezistan epileptik bozukluklarda kullanılmaktadır (7,40). Çeşitli hayvan deneylerinde flunarizinin iskemik serebral hasarı önlediği, kültürde üretilmiş serebellar hücreleri, glutamat kökenli toksik etkilere koruduğu gösterilmiştir (41-43). Lam ve ark. tarafından intravitreal flunarizin enjeksiyonu ile fotoreseptör hücrelerin apoptotik ölümünün engellenebileceği gösterilmiştir (44). Bunlardan başka hücre içinde adenosin katabolizmasını ve transferini engellediği ve serbest radikal oluşumunu azalttığını gösteren yayınlar da vardır (7,40).

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 OS (ortalama -11.00'den -6.6'ya) ve DPSS'de (ortalama 10.2'den 3.4'e) dramatik bir düzelmeye saptadıklarını bildirmişlerdir (45).

Yaptığımız değerlendirmede flunarizinin her üç grupta da GİB'nı etkilemediği görülmüş ve literatürde bu konuyla ilgili bilgiye rastlanmamıştır.

Görme alanı indeksleri değerlendirmelerinde; flunarizinin kombine edildiği dönemlerde OS ve DPSS indekslerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. İlk ve son ölçümleri karşılaştırdığımızda karteolol ve timolol grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadığı, betaksolol grubunda ise P>0.05 - P<0.10 aralığına düşen anlamlılıkta düzelmeler olduğunu görülmüştür. Betaksolol grubunda yaklaşık iki buçuk aylık tedavi döneminde görme alanı parametrelerinde düzelmeye eğilimi izlenmektedir. Karteolol ve timolol gruplarında ilk iki ölçüm arasında oluşan minimal düzelmelerin son ölçümde minimal gerilediğini gözlenmiştir. Yayınlanmış bir çok çalışmada betaksololün görme alanını korumada daha etkili olduğu belirtilmektedir (23,27,30). Çalışmamızda Cellini ve arkadaşlarının NTG'da bildirdiği dramatik görme alanı düzelmelerini gözlemleyemedik (45). Bizim çalışma grubumuzun PAAG'lu hastalardan oluşması bu farkta rol oynamış olabilir. NTG olgularının etiyolojisinden sorumlu tutulan vazospastik özellikler nedeniyle (2,15,46,47) flunarizinin özellikle bu gruptaki hastalarda daha etkin vazoregülasyon yapabileceği düşünülebilir (7,15).

Flunarizin lipofilik özelliğinden dolayı kan beyin bariyerini rahatlıkla geçmektedir. Yarılanma ömrü uzundur (17 gün). Anti-migren etkisi en az iki ayda belirginleşir (48). Bir piperazin türevi olduğundan antihistaminiklere benzer yan etkilere sahiptir. Başlangıçta oluşabi-

lecek sedasyon nedeniyle araç veya makine kullanan hastalar uyarılmalıdır. Sedasyondan başka uyku hali, yorgunluk, apati ve kilo alma gibi yan etkilerde görülebilir. Gebelerde kontrendikedir. alkol ve merkezi sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanıldığında etkisinde artış olur (48,49). Flunarizin kullanımı sırasında hastalarımızda önemli bir komplikasyon ve yakınmaya rastlanmadığından ilacın iyi tolere edilebildiği kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda glokomun medikal tedavisinde en sık kullanılan topikal β blokerlerden timolol, betaksolol ve karteololle kombine edilen oral kalsiyum kanal blokerü, GİB üzerinde belirgin etkisinin bulunmadığı, görme alanı parametrelerinde ise özellikle betaksolol kombinasyonu ile istatistiksel olarak anlamlılık sınırında olumlu etkilerinin bulunduğu gözlenmiştir. Bu bulgularla potansiyel nöron koruyucu etkisi çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş olan flunarizinin; GİB kontrolüne rağmen progresyonunu sürdüren, vasküler risk faktörleriyle birlikte giden glokom olgularında, GİB'nı düşürücü tedaviye ek olarak kullanımıyla uzun dönemde olumlu sonuçlar elde edilebileceği ve bu konunun farklı serilerle, daha geniş ve uzun süreli çalışmalarla incelenmeye değer olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Shields MB, Ritch R, Krupin T: Classification of the glaucomas. In: The Glaucomas. St. Louis. Mosby Year Book Inc. 1996; Vol 2: 717-728.
2. Flammer J: The vascular concept of glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994. 38 (Suppl), S3-6.
3. Hayreh SS: Vascular factors in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. *Ocular blood flow and drug treatment.* ed. Drance SM. Baltimore. Williams and Wilkins. 1992; 33-39
4. Rankin SJ: Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1999. 43(Suppl). S176-182.
5. Ay Manav G, İzgi B, Türker G: Primer açık açılı glokomda değişik beta blokerlerin göz içi basıncına etkinliğinin karşılaştırılması. *T Oft Gaz.* 2000; 30: 115-121
6. Osborne NN, Wood JP, Chidlow G, Bae JH, Nach MS: Ganglion cell death in glaucoma: What do we really know?. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83: 980-986.
7. Petreus JP, Leysen JE, Janssen PAJ: Calcium and sodium channels involved in neuronal cell death protection by flunarizine. *Life Science.* 1991; 48: 1881-1893.
8. Nicoleta MT, Buckley AR, Walma BE, Drance SM: A comparative study of the effects of timolol and latanoprost on blood flow velocity of the retrobulbar vessels. *Am J Ophthalmol.* 1996; 122: 754-759.
9. Cansu K, Turaçlı ME, Bardak Y: Otomatik kompüterize

- perimetre ile glomok olgularında seçilecek testler. *TOD* 27. Ulusal Kongre Bülteni. Cilt 2. 1993; 1255-1266.
10. Diener HC, Kaube H, Limmroth V: A practical guide to the management and prevention of migraine. *Drugs*. 1998; 56: 811-824
 11. Podgor MJ, Leske MC, Ederer F: Incidence estimates for lens changes, macular changes, open angle glaucoma and diabetic retinopathy. *Am J Epidemiol*. 1983; 118: 206-218.
 12. Golberg I: Calcium Channel Blockers - Are they an answer? In. *International symposium on glaucoma, ocular blood flow and drug treatment*. Ed: Drance SM. Baltimore. Williams and Wilkins. 1992; 90-96.
 13. Wang JJ, Mitchell P, Smith W: Is there an association between migraine headache and OAG. *Ophthalmology*. 1997; 104: 1714-1719.
 14. Drance SM, Douglas GR, Wissman K, Schulzer M, Britton RI: Response of blood flow to warm and cold in normal and low tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol*. 1988; 105: 33-39.
 15. Broadway DC, Drance SM: Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82: 8628-70.
 16. Stumpf D, Flammer J: Do beta blockers cause vasospasm? *Ophthalmologica*. 1993; 206: 45-50.
 17. Pullinat L, Stodmeister R: Effect of different antiglaucomatous drugs on ocular perfusion pressures. *J Ocular Pharmacol*. 1988; 13: 231-242.
 18. Mihara M, Matsuo N, Kayama T, Tohihiko T: Study on the retinal mean circulation time in eyes treated with carteolol by means of fluorescein video-angiography and image analysis. *Therapeutic Research*. 1989; 10: 161-167.
 19. Zimmerman TJ: Topical ophthalmic beta blockers. A comparative review. *J Ocular Pharmacol*. 1993; 9: 373-384.
 20. Tayo A, Raj PS: Ophthalmic topical beta blockers: Review of ocular and systemic adverse effects. *J Toxicol*. 1990; 9: 131-147.
 21. Mills KB: The role of beta blockers in glaucoma. *Res Clin Forum*. 1987; 9: 87-91.
 22. Scaville B, Mueller B, White BG, Krieglstein GK: A double masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 1988; 105: 150-154.
 23. 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: 62-66.
 24. Pederson JE, Herscher J: Reversal of glaucomatous cupping in adults. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100: 426-431.
 25. Sogano S, Tomita G, Kitazawa Y: Changes in retinal nerve fiber layer thickness after reduction of intraocular pressure in COAG. *Ophthalmology*. 1993; 100: 1253-1258.
 26. Kate LJ, Spaeth GL, Cantor LB, Poryzees EM, Steinmann WC: Reversible optic disc cupping and visual field improvement in adults with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1989; 107: 485-492.
 27. 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: 149-155.
 28. Cellini M, Passati GL, Sbrocca M, Caramazza W: Correlation between visual field and color Doppler parameters in COAG. *Int Ophthalmol*. 1996; 20: 215-224.
 29. Cellini M, Passati GL, Caramazza W, Caramazza R: Color Doppler analysis of the chroidal circulation in COAG. *Ophthalmologica*. 1996; 20: 200-202.
 30. Messmer C, Flammer J, Stumpf D: Double masked visual field study: Betaxolol versus timolol. In. *International symposium on glaucoma, ocular blood flow and drug treatment*. Ed. Drance SM. Baltimore. Williams and Wilkins. 1992; 130-135.
 31. Schumer Ra, Podocs SM: The nerve of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112: 37-44.
 32. Caprioli J: Neuroprotection of the optic nerve in glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997; 75: 364-367.
 33. Netland PA, Chanturued N, Dreyer EB: Calcium channel blockers in the management of low tension and OAG. *Am J Ophthalmol*. 1993; 115: 608-613.
 34. Tomita K, Arare M, Tamaki Y, Nagahara M, Sugiyama T: Effects of nilvadipine, a calcium antagonist, on rabbit ocular circulation and optic nerve head circulation in NTG subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999; 40: 1144-1151.
 35. Harino S, Riva CF, Petrig BC: Intravenous nicardipine in cats increases optic nerve head but not retinal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992; 33: 2885-2890.
 36. Netland PA, Cynthia LG, Fekete GT, Hart LJ: Color Doppler ultrasound analysis of ocular circulation after topical calcium channel blocker. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119: 694-700.
 37. Kitazawa Y, Shiari H, Go FS: The effect of calcium antagonist on visual field low in tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989; 227: 408-412.
 38. 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.
 39. Yamamoto T, Niva Y, Kavakami H, Kitazawa Y: The effect of nilvadipine, a calcium channel blocker, on the hemodynamics of retrobulbar vessels in normal tension glaucoma. *J Glaucoma*. 1998; 7: 301-305.
 40. Urenjak J, Obrenovitch O: Neuroprotective drugs presumably acting on sodium channels. *J Pharmacol Rev*. 1996; 21: 47-50.
 41. Ryck MD, Reemty JV, Borgers M: Photoreceptor stroke model flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke*. 1989; 20: 1383-1390.
 42. Alps BJ, Hass WK, Wilson AD: Comparative protective effects of nicardipine, flunarizine, lidoflazine and nimodipine agonist ischaemic injury in the hippocampus of the mongolian gerbil. *Br J Ophthalmol*. 1988; 93: 877-883.

43. Peters T, Wilffert B, Van Houtte PM, Van Zwierte 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.
44. 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: 253-259.
45. 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.
46. Carter CJ, Brooks DE, Doyle L, Drance SM: Investigations into a vascular etiology for low-tension glaucoma. *Ophthalmology.* 1990; 97: 49-55.
47. Cellini M, Passati GL, Profazio V, Sbrocca M, Caramazza N: Color Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low tension glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 1997; 224: 11-13.
48. Kayaalp SO: Kalsiyum antagonistleri. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Cilt 2.* 1992; 1202-1209.
49. Schmidt R, Oestreich W: Flunarizine in migraine prophylaxis: The clinical experience. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991; 18: 21-26.