

Primer Açık Açılış Glokom Hastalarında Betaksolol HCl ve Karteolol'ün Oküler Kan Akımı Üzerine Etkileri

Dr. Jülide C. UMURHAN (1), Dr. Fevzi AKKAN (2), Dr. Dilek TÜRKMEN (2),
Dr. Özgür KILIÇKESMEZ (3), Doç. Dr. Kadir ELTUTAR (4)

ÖZET

Amaç : Primer açık açılış glokom (PAAG) hastalarında betaksolol HCl ve karteolol'ün retrobulber kan dolaşımına üzerine olan etkilerini incelemek.

Gereç ve Yöntem : PAAG tanısı konulmuş olan 28 hasta çalışmaya alınmıştır. Antiglomatöz tedavi öncesi Renkli Doppler Ultrasonografi (RDU) tekniği ile oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA) ve temporal posterior sillier arterin (TPSA) kan akımları değerlendirildi ve rezistiv indeksleri (R_v) belirlendi. Olgular gelişigüzel iki gruba ayrıldı; 1.gruba betaksolol 2 x 1, diğer gruba karteolol 2 x 1 uygulandı. Tedavinin dördüncü ayında RDU ölçümleri tekrarlandı.

Bulgular : Betaksolol grubunda OA ve SRA'ın kan akımlarındaki değişiklik ve R_v'deki düflül istatistiksel olarak anlamlı değildi (p > 0.05). TPSA'ın R_v'de istatistiksel olarak anlamlı bir düflül görüldü (p < 0.05). Karteolol grubunda ise OA ve SRA kan akımlarında bir değişiklik gözlenmezken TPSA'ın R_v'deki düflül istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p < 0.05).

Sonuç : PAAG'lu olgularda betaksolol ve karteolol'ün topikal kullanımı oküler kan akımına özellikle posterior sillier arter seviyesinde olumlu yönde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler : Primer açık açılış glokom, oküler kan akımı, betaksolol, karteolol

SUMMARY

The Effects of Betaxolol HCl and Carteolol on Ocular Blood Flow in Cases With Primary Open Angle Glaucoma

Purpose : To evaluate the effects of betaxolol and carteolol on retrobulbar blood flow in patients with primary open angle glaucoma (POAG).

Material and Methods : 28 patients with POAG were included in this study. Before antiglaucomatous therapy the blood flow rates were evaluated by coloured Doppler ultrasonography (RDU) technique in ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) and temporal short posterior ciliary arteries (TPCA) and resistivity indices (RI) were measured. The cases were randomly divided into two groups; betaxolol 0.5 % was applied twice daily to the patients in the first group and carteolol 2 % twice daily to the other group. After 4 month topical therapy the measurements by RDU were repeated.

Results : The alterations in the blood flow rates of OA and CRA were not statistically significant in betaxolol group (p > 0.05). There was a statistically significant decrease in RI of TPCA (p < 0.05). There was no alteration in the blood flow rates of OA and CRA, and the decrease in RI of TPCA was statistically significant in carteolol group (p < 0.05).

Conclusion : Topical betaxolol and carteolol therapy in POAG cases acts favourably on ocular blood flow, specially in short posterior ciliary arteries.

Key Words : Primary open angle Glaucoma, Ocular blood flow, Betaxolol, Carteolol.

Görüş

Göz içi basıncı (GİB) artışı glomatöz optik atrofi ve görme alanı (GA) kaybına sebep olan kontrol edilebilir tek faktördür. Bu amaçla topikal uygulanan β blokerler, primer açık açılış (PAAG) ve oküler hipertansiyonun tıbbi tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlar olmuştur. Bu sınıf ilaçların prototip birleşimi timolol

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Göz Kliniği Asistanı (1),
Uzman (2), Klinik Feci (4),

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, Radyoloji Kliniği Uzmanı (3)

maleat olup, 1978 yılından günümüze deşin kullanıma giren β blokerlerin (levabunolol, metipronolol, betaksolol, karteolol) karşılaştırılmalarında referans olmuştur (1, 2, 3,4). Ancak selektif olmayan β bloker, timolol maleat, belirgin lokal ve sistemik yan etkilere sebep olmaktadır. PAAG ve oküler hipertansiyonlu hastaların ileri yafta olmaları nedeniyle daha az yan etkiye sahip, etkin bir biçimde G<B' n> düflüren ve GA' n> koruyan ajanlara ihtiyaç duyulmuştur.

Betaksolol kardiyoselektif bir β bloker olup, karşılaştırmalı çalımlarda G<B düflürmede etkili ve güvenilir ilaç oldu, aynı zamanda nöroprotektif özelliğinin de bulundu gösterilmiştir (4, 5, 6, 7). Betaksolol, kalsiyum kanallarından kalsiyum alınımasını inhibe ederek damar çeperi üzerine direkt vazodilatatör etki gösterir. 'Cyclic guanin monophosphat' (cGMP), prostaglandinler (PG) ve gevşetici faktörler dilatasyon mekanizmasında rol oynamaktadır (8).

Karteolol ise uzun etki süreli, tek intrinsek sempatomimetik aktivitesi (<SA) olan, selektif olmayan β blokerdir. Sistemik beta-blokaj etkisini azaltarak yan etki sıklığını düflürmektedir. Yapılan pilot çalımlarda, karteololün G<B düflürücü etkisinin timolole yakın olduğu gösterilmiştir (9, 10). G<B düflürmedeki etkinliği, nöroprotektif özelliği ve yan etkileriyle ilgili karşılaştırmalı çalımlar halen devam etmektedir. <SA etkisi olan karteolol hem direkt agonist etki ile hem de vasküler endotelden vazodilatatör maddelerin salınması ile dilatasyon meydana getirir (11, 12). Optik sinir başlı kan akımında da artışa neden olduğu gösterilmiştir (13). Özellikle glokomun vasküler komponenti dikkate alındığında, retinal dolayımı arttıracak bu tip etkisi olan β blokerlerin önemi artmaktadır.

Günümüzde vasküler faktörlerin glokom etyopatogenezindeki rollerinin açıklık kazanması, antiglokomatöz tedavinin hedefinin G<B' n> etkili düflürmesinin yanı sıra oküler kan akımının korunmasına, hatta artırılmasına yönelmiştir. Bu çalışmada PAAG' lu olgularda uygulanan betaksolol ve karteololun retrobulber dolayım üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

SSK «stanbul Eğitim Hastanesi Göz Kliniği Glokom Birimi' nde yeni tanı alan 28 PAAG' lu olgu çalışmaya kapsamına alındı. Tüm olgulara tam bir oftalmolojik muayene, Goldmann aplanasyon tonometresi ile diüurnal G<B takibi, Humphrey perimetresi ile görme alanı muayenesi yapıldı.

Glokom dışı oküler hastalığı olan, intraoküler cerrahi, travma geçiren, diabetes mellitus, kardiovasküler hastalık, hipertansiyon gibi ciddi sistemik vasküler hastalığı olan, vazoaaktif etkili sistemik kalsiyum kanal blokörleri, nitratlar ve beta bloker ilaçlar kullanan olgular çalışmaya

kapsamına alınmadı.

Olgularda tedavi başlamadan önce renkli Doppler görüntüleme (RDG) tekniği ile oküler kan akımı değerlendirildi. Retrobulber damarlardaki pulsatil akım hızlarının belirlenmesinde 7.5 MHz lineer phsaeed-array transdüser kullanıldı. Oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA) ve temporal kısaca posterior sillier arterlerdeki (TPSA) hemodinamik parametreler önceden tariflenen standart protokol ile değerlendirildi (14). Nazal kısaca posterior sillier arterlerin görüntülenmesindeki pratik güçlüklerden dolayı standardizasyon için TPSA'ler seçildi. Arterlerdeki tepe sistolik akım hızları (TSAH), diastol sonu akım hızları (DSAH) ve rezistif indeksleri (R<) belirlendi. Rezistif indeksler; [R<=TSAH-DSAH / TSAH] formülü ile hesaplandı.

28 olgunun 14' üne topikal betaksolol HCI % 0.5 , 14' üne ise karteolol % 2 günde iki kez olmak üzere anti-glokomatöz tedavi başlandı. Tedavinin 4. ayının sonunda RDU ölçümleri tekrarlandı.

Sistemik ve teknik faktörlerden en az etkilenen ölçüm parametresinin R< olduğu belirtildiğinden, bu çalışmada R< değerleri göz önüne alındı (14). «statistiksel analizde Wilcoxon efllestirilmiş iki örnek testi kullanıldı, p < 0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kapsamına alınan olguların tedavi öncesi ve sonrası genel özellikleri Tablo-1' de gösterilmiştir. Orta-lama yaft tüm olgularda 59.7 ± 8.4 idi. Topikal ilaç tedavisi öncesi G<B düzeyi 25.4 ± 2.4 mmHg iken , tedavi sonrası betaksolol kullanan grupta 20.2 ± 1.9 mmHg, karteolol kullanan grupta 20.5 ± 1.1 mmHg seviyesinde belirlendi. Her iki grupta tedavinin 4. ayında elde edilen G<B değerleri, tedavi öncesi bazal değerlere göre anlamlı derecede düflük bulundu (p < 0.05).

	Tüm Hastalar	Betaxolol Grb.	Carteolol Grb.
Cinsiyet K	12	5	7
E	16	6	10
Ortalama Yaft (yılı)	59.7±8.4	59.7±7.2	58.1±9.2
Göziçi basıncı (mmHg)			
t ₀	25.4±2.4	25.2±1.2	25.1±0.3
t ₁	20.1±1.9	20.2±1.9	20.5±1.1

Tablo 1. Olguların genel özellikleri ve gruplara göre dağılımı
t₀: Tedavi öncesi değerler
t₁: Tedavi sonrası değerler

Olgularda RDG tekniği ile tedavi öncesi bazal (t_0) ve tedavinin 4. ayında (t_1) elde edilen R \lt değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo-2' de gösterilmiştir. Buna göre betaksolol kullanan olgularda OA, SRA'lerde akım parametrelerinin tedavinin 4. ayında bazal değerlerine göre farklılık göstermediği ($p > 0.05$), TPSA düzeyinde ise tedavi sonrası R \lt lerde anlamlı düflme ortaya çıktı izlendi ($p = 0.035$). Karteolol kullanan olgularda da OA ve SRA R \lt lerinin tedavi sonrasında deşifflmediği ($p > 0.05$), TPSA R \lt lerinde ise bazal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı düflüm meydana geldiği görüldü ($p = 0.042$).

	Betaxolol Grubu			Carteolol Grubu		
	t_0	t_1	p	t_0	t_1	p
OA	0.74± 0.06	0.73± 0.05	0.061	0.69± 0.06	0.68± 0.07	0.441
SRA	0.68± 0.07	0.70± 0.50	0.258	0.72± 0.05	0.71± 0.05	0.075
TPSA	0.67± 0.08	0.65± 0.05	0.035*	0.68± 0.05	0.63± 0.01	0.041*

Tablo 2. Olguların tedavi öncesi ve sonrası RI değerlerinin karşılaştırılması

- OA : Oftalmik Arter
 SRA : Santral Retinal Arter
 TPSA : Temporal Posterior kısa Sillier Arter
 t_0 : Tedavi öncesi değerler
 t_1 : Tedavi sonrası değerler
 * : Anlamlı farklılık

TARTIŞIMA

Antiglokomatöz tedavinin hedefi, ilerleyici optik sinir hasarının engellenmesi ve görme alanının korunmasıdır. G<B' n' n' medikal tedavi ile etkin kontrol altına alındı çoğu olguda bu amaç gerçekleştirilen, bazı olgularda glokomatöz optik sinir hasarı ve görme alanı kaybının ilerlediği belirlenmiştir (15,16). Yapılan bazı çalışmalarda da farklı antiglokomatöz ilaçların uzun dönem görme alanı üzerindeki koruyucu etkilerinin farklılık gösterdiği, bu durumun ilaçların optik sinir kan akımı üzerindeki farklı vazomotor etkilerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (6).

nsanlarda birçok antiglokomatöz ilacın retrobulber dolafım üzerindeki etkileri yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Martin ve ark. topikal timololün 1 haftalık kullanım sonrası retina arteriyollerinde ortalama % 4.1 oranında daralma geliştiğini saptamışlardır (17). Grunewald ise normal olgularda timololün damlatılmasından 90 dk. sonra retina dolafımının arttığını bildirmiştir (18). Carenini ve ark. timolol, befunolol, karteolol, betaksolol ve levobu-

nololun pulsatil oküler kan akımı üzerine etkilerini değerlendirmişler, timololün oküler kan akımını etkilemediğini, karteololün 15. günde anlamlı artışla neden olduğunu, ancak bu artışın 1. ayda normale döndüğünü, betaksolol ve levobunololün ise akımı 1. ayda anlamlı derecede arttırdığını bildirmişlerdir (19).

RDG tekniğinin son zamanlarda oldukça popüler olmasıyla bu teknikle de birçok çalışmada literatüre girmiştir. Steigerwalt ve ark. normal olgularda topikal timololün SRA seviyesinde kan akımını olumlu etkilediğini bildirmişlerdir (20). Harris ve ark. normotansif glokomlu 13 olguda timololün G<B' n' n' etkili düflürdüğünü, retrobulber damarlarda akım parametrelerini deşiftirmediğini, betaksololün ise timolole göre G<B' n' n' daha az oranda düflürdüğünü, retrobulber damarlarda ise R< değerleri belirgin derecede azalttığını bildirmişlerdir (21). Özdemir ve ark. betaksolol tedavisi alan PAAG' lu olgularda OA, SRA ve TPSA' lerde akım parametrelerinin normal olgulardan farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (22). Evans ve ark. ise topikal timolol kullanım sonrasında 12 PAAG' lu olguda SRA ve TPSA' lerde R< değerlerinin 6. ayda düflüğünü, OA akım parametrelerinin ise deşifflmediğini bildirmişlerdir (23).

Bizim çalışmamızda betaksolol HCl %0.5 ve karteolol hidroklorür % 2 konsantrasyonunun PAAG' lu olgularda dört aylık topikal kullanım sonrasında G<B' n' n' güvenli ve etkili bir şekilde düflürdüğü belirlendi. Tedavi sonrasında retrobulber damarlardaki R< değerlerinin hem betaksolol kullanan olgularda hem de karteolol kullanan olgularda TPSA' ler düzeyinde anlamlı derecede düflüğü saptandı. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmaları, Doppler ölçümlerinden elde edilen R< değerindeki azalmanın sonucunda ölçüm yapılan damarın distalindeki dirençin azalması, akımın arttığını düflündürmektedir (24,25). Karteololün, betaksolol gibi direkt vazorelaksan etkiye sahip olduğu, bu etkiyi endotel üzerinden prostanooid ve endotel orijinli vazorelaksan faktörlerin (EDRF) salınmasına neden olarak gerçekleştirildiği bildirilmiştir (11,26). PAAG olgularında optik sinir başının beslenmesinde TPSA' lardan kaynaklanan arteriyollerin yeri göz önüne alındığında, karteololün ve betaksololün perfüzyonu olumlu yönde etkileyen özellikleri oldukça önemli bir terapötik değer taşımaktadır. Ancak bu etkinin, daha geniş serilerde uzun dönem çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiğini düflünmüştük.

KAYNAKLAR

1. Hart WM Jr, Becker B: Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise. Am J Ophthalmol 1985; 99: 173-175.

2. Atkins JM, Pugh BR Jr, Timewell RM: Betaxolol and timolol: A comparison of efficacy and side effects. *Arch Ophthalmol*, 1984; 102:42-45.
 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: 489-492.
 4. Messmer C, Stumpfig D, Flammer J: Influence of betaxolol and timolol on visual fields of patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1991; 112: 678-681.
 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): 149-155.
 6. Kaiser HJ, Flammer J, Stumpfig D, Hendrickson P: Long-term visual field follow-up of glaucoma patients treated with beta-blockers. *Surv Ophthalmol* 1994; 38 (Suppl): 156-159.
 7. Taft-Nd 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: pp227-234.
 8. Bessho H, Suzuki J, Tobe A: Vascular effects of betaxolol; a cardioselective beta-adrenoreceptor antagonist in isolated rat arteries. *Jpn J Pharmacol* 1991; 55: 351-358.
 9. Behrens-Baumann W, Kimmich F, Walt JG, Lue J: A comparison of the ocular hypotensive efficacy and systemic safety of 0.5 % levabunolol and 2 % carteolol. *Ophthalmologica* 1994; 208: 32-36.
 10. Flammer J, Kitazawa Y et al: Influence of carteolol and timolol on IOP and visual fields in glaucoma: A multi-center, double-masked, prospective study. *Eur J Ophthalmol* 1992; 2: 169-174.
 11. Jancewski P, Boulanger C, Iqbal A, Vanhoutte PM: Endothelium-dependent effects of carteolol, *The J. Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 590-595.
 12. Moncada S, Higgs EA: Nitric oxide explains EDRF, *Drugs News and Perspectives*, 1988; 1:17-21.
 13. Tamaki Y, Araie M, Tomita K, Nagahara M: Effect of topical beta-blockers on tissue blood flow in the human optic nerve head. *Curr Eye Res* 1997;16: 1102-1110.
 14. Rankin SAJ, Walman BE, Buckley AR, Drance SM: Color Doppler imaging and spectral analysis in optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 685-693.
 15. Crick RP, Newson RP, Shipley MJ, Blackmore H, Bulpitt CJ: The progress of the visual field in chronic simple glaucoma and ocular hypertension treated topically with pilocarpine or with timolol. *Eye* 1991; 4: 563-571.
 16. Schultzer M, Drance SM, Douglas GR: A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology* 1991; 96: 301-307.
 17. Martin XB, Raboneau PA: Vasoconstrictive effect of topical timolol on human retinal arteries. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227: 526-530.
 18. Grunewald JE: Effect of timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 1713-1719.
 19. Carenini BB, Brogliatti B, Carenini AB: Pulsatile ocular blood flow and antiglaucomatous drugs. *New Trends in Ophthalmology* 1992; 114: 280-286.
 20. Steigerwalt RD, Belcaro G, Cesorane R, Laurono G, De Santis M, Milazzo M: Doppler ultrasonography of the central retinal artery in normals. *Eye* 1993; 7: 403-406.
 21. Harris A, Spaeth GL et al: Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995; 120:168-175.
 22. Özdemir N, Soylu M, Ersöz TH, Yalaz m, Siem G, <fligüzel <: Betaksolol tedavisi alan primer açk açk> glokomlu olgularda orbital kan akım> de<flifikliklerinin renkli Doppler görüntüleme ile analizi . *MN Oftalmoloji* 1996; 3: 130-133.
 23. Evans DW, Harris A, Chung HS, Cantor LB, Garzosi HJ: Effect of long-term hypotensive therapy with non-selective beta-blockers on ocular hemodynamics in primary open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1999; 8: 12-17.
 24. Spencer JA, Giussani DA, Moore PJ, Hanson MA: In vitro validation of Doppler indices using blood and water. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 305-308.
 25. Miles RD, Menke JA, Boshiru M, Colliver JA: Relationship of five Doppler measures with flow in an in vitro model and clinical findings in newborn infants. *J Ultrasound Med* 1987; 6: 597-599.
 26. Hester RK, Chen Z, Becker EJ, Mc Laughlin M, De Santis L: The direct vascular relaxing action of betaxolol, carteolol and timolol in porcine long posterior ciliary artery. *Surv Ophthalmol* 1994; 38(suppl): 125-134.
-