

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GLOKOM TEDAVİSİNDE KULLANILAN TİMOLOL, BETAXOLOL VE
KARTEOLOLÜN PULMONER FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR.TURGUT YILMAZ

88654

ELAZIĞ - 1999

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında ve bu tezin hazırlanmasında her türlü yardım ve emeklerini benden esirgemeyen, başta tez hocam Doç.Dr. Nuray Akyol olmak üzere; Doç.Dr. A.Őahap Kükner ve Doç.Dr.Ülkü Çeliker' e sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunuyorum..



İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
II. GENEL BİLGİLER.....	4
A. GLOKOM.....	4
A.1. Tanım.....	4
A.2. Sınıflama.....	4
A.3. Risk faktörleri.....	5
A.4. Aköz hümor dinamiği.....	6
A.4.a. aköz hümor formasyonu.....	6
A.4.b. Hümor aköz dışı akımı.....	9
A.5. Beta adrenerjik reseptörün moleküler özelliği.....	9
A.6. Glokomatöz hasar mekanizması.....	10
B. GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ.....	11
C. BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ.....	11
C.1. Timolol maleat.....	12
C.1.a. yan etkileri.....	13
C.2. Betaxolol hidroklorid.....	14
C.2.a. yan etkileri.....	16
C.3. Karteolol hidroklorid.....	16
C.3.a. yan etkileri.....	17
III. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ.....	19
A. Statik Akciğer Volümleri.....	19
B. Dinamik Akciğer Volümleri.....	20
C. Genel Olarak SFT' nin Yorumlanması.....	22
IV. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
IV.A. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI.....	23
IV.B. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN UYGULANMASI.....	25
IV.C. İSTATİSTİKSEL TESTLER.....	25
V. BULGULAR.....	26
VI. TARTIŞMA.....	31
VII. ÖZET.....	37
VIII. KAYNAKLAR.....	39

I. GİRİŞ VE AMAÇ:

Tüm dünyada sayılarının yaklaşık 10 milyon kadar olduğu bildirilen körlük olgularının sanayi ülkelerinde ikinci sıradaki nedeni glokomdur(1). Yapılan bir prevalans çalışmasında, 50 yaşın üstünde her 100.000 kişiden 45'inin glokoma bağlı körlüğe yakalandığı gösterilmiştir(2). ABD'de ise 80.000 glokom körü, 2 milyon hasta, 5-10 milyon yüksek göz içi basıncı kişi olduğu istatistiki verilerle öne sürülmektedir(3).

Glokom tanısında göz içi basıncı tek başına belirleyici faktör olmamakla birlikte, tedavide kullanılan ilaçların tamamı göz içi basıncını düşürmeye yöneliktir. Öncelikle tıbbi tedavinin uygulandığı glokom hastalığında, ortak kabul gören ve başarıyı garanti edebilen ideal bir tedavi protokolü henüz oluşturulamamıştır. Kronik ve lokal bir hastalık olan glokom tedavisinde yarar/zarar dengesi bakımından topikal ilaç kullanımı tercih nedeni olmuştur. Günümüzde glokomlu gözlerde tedaviye başlamada objektif ve birincil kriter, göz içi basıncı değişikliğidir. Tedavideki amaç ise görme alanı kayıplarını önlemektir. Tedavide ilacın lokal ve genel yan etkileri, uygulama dozajı ve özellikleri, diğer ilaçlarla etkileşim ve kombine tedavideki etkinliği, tolerans, uzun süreli kullanımdaki gücü ve etkinliği göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdir. Glokom tedavisinde süregelen yeni ilaç arayışları bu hastalıkta henüz ideal formülü bulmaktan uzak olduğumuzun en iyi kanıtıdır.

Beta-blokerler, beta agonistlerin etkilerini beta reseptörlerde katekolaminler ile yarışarak bloke eden ilaçlardır. Beta-blokerler, selektif ve non-selektif olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Non-selektif olanlar beta 1 ve beta 2 reseptörlerine eşit etki ederler. Selektif beta-blokerler kardioselektif beta-blokerler olarak da bilinip; beta-1 reseptörlerini beta 2 ye göre daha potent olarak antagonize ederler(4). Gözün ön segmentinde hakim olarak bulunan reseptörler beta-2 adrenerjik reseptörlerdir. Yani gözün ön segmenti ve solunum yolları benzer reseptörlere sahiptir(5). Beta blokerlerin lokal kullanımlarında bazı sistemik yan etkiler ortaya çıkabilmekte, ilacın kullanımı ve dolayısı ile hastalığın tedavisi olumsuz etkilenebilmektedir. Bu sistemik yan etkiler arasında akciğer fonksiyonlarının bozulması, sinüs bradikardisi, kardiyojenik şok ve diyabetik hastalarda hipoglisemi atağının oluşması sayılabilir. Selektif beta-blokerlerin beta 2 reseptörleri üzerinde antagonist etkisi çok zayıftır. Bu yüzden solunum sistemi üzerine yan etkilerinin daha az olması beklenir. İntrensek

sempatomimetik aktivitesi (ISA) bulunan beta-blokerlerin, önce hafif bir adrenerjik agonist etki gösterdikleri ve bu tür yan etkilere daha az neden oldukları ileri sürülmektedir(5).

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı, beta blokerlerden nonselektif olan timolol, kardiyoselektif olan betaksolol ve intrinsek sempatomimetik etkisi olan nonselektif karteololün topikal kullanımda akciğer fonksiyonlarına olan etkilerini solunum fonksiyon testleri yaparak araştırmaktır.



II. GENEL BİLGİLER

A . GLOKOM

A. 1. Tanım

Glokom, sıklıkla göz içi basıncı yüksekliğinin eşlik ettiği, progresif görme alanı kaybı ile karakterize bir optik nöropatidir(6). Optik sinir başındaki hasarın göstergesi görme alanında defektler olup erken kontrol altına alınmaz ise körlükle sonuçlanabilmektedir .

A.2. Sınıflama

Glokomun güncel klinik sınıflaması şu şekilde yapılmaktadır(7).

I. Kronik (idiopatik) açık açılı glokomlar

- A. Yüksek tansiyonlu glokom
- B. Normal tansiyonlu glokom

II. Pupiller blok glokomları

- A. Akut açı kapanması glokomu
- B. Subakut açı kapanması glokomu
- C. Kronik açı kapanması glokomu
- D. Kombine mekanizmalı glokom

III. Gelişimsel glokomlar

- A. Konjenital (infantil) glokom
- B. Juvenil glokom
- C. Axenfeld-Reiger sendromu
- D. Peter's anomalisi
- E. Aniridi
- F. Diğer gelişimsel anomaliler

IV. Diğer oküler hastalıklarla birliktelik gösteren glokomlar

- A. Kornea endotel hastalığı ile birliktelik gösteren glokomlar
 - 1. İridokorneal endotelial sendroma bağlı glokomlar
 - 2. Posterior polimorf distrofiye bağlı glokomlar
 - 3. Fuch's endotelial distrofisine bağlı glokomlar
- B. İris ve silier cisim hastalığı ile birliktelik gösteren glokomlar
 - 1. Pigmenter glokom
 - 2. İridoschisis
 - 3. Plato iris

- C. Lens hastalığı ile birliktelik gösteren glokomlar
 - 1. Exfoliasyon sendromu
 - 2. Lense bağlı açık açılı glokom
 - 3. İntümesan katarakt ve lens dislokasyonuna bağlı glokom
- D. Retina, koroid ve vitreus hastalığı ile birliktelik gösteren glokomlar
 - 1. Retina dekolmanı ve vitreoretinal anormalliklerle birliktelik gösteren glokomlar
 - 2. Neovasküler glokom
- E. İntraoküler tümörlere birliktelik gösteren glokomlar
- V. Sistemik hastalıklar ve ilaçlarla birliktelik gösteren glokomlar
 - A. Episkleral venöz basınç artışına bağlı glokom
 - B. İntraoküler basınç artışı ve glokomla birliktelik gösteren sistemik hastalıklar
 - C. Steroid kullanımına bağlı glokom
- VI. İnflamasyon ve travmaya bağlı glokom
 - A. Keratit, episklerit ve sklerit ile birliktelik gösteren glokomlar
 - B. Üveitlerle birliktelik gösteren glokomlar
 - C. Oküler travma ile birliktelik gösteren glokomlar
 - D. Hemoraji ile birliktelik gösteren glokomlar
- VII. İntraoküler cerrahi sonrası gelişen glokomlar
 - A. Silier blok (malign) glokomu
 - B. Afakik ve pseudofakik glokomları
 - C. Epitelial, fibröz ve endotelial proliferasyon
 - D. Kornea cerrahisini takiben gelişen glokomlar
 - E. Vitreoretinal cerrahiyi takiben gelişen glokomlar

A. 3. Risk faktörleri

Yapılan çalışmalarda glokom hastalığının erken tanınması ve tedavi edilmesi ile prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir. Kronik açık açılı glokom için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır(8). Bunlardan ilki göz içi basıncının yüksek oluşudur. Normal göz içi basıncı, 10-22 mmHg arasında kabul edilebilir.

Optik sinir başındaki kap/disk oranının yüksek oluşu glokom gelişmesinde bir diğer risk faktörüdür. Kap/disk oranının yüksek oluşu erken glokom bulgusu olmakla birlikte, fizyolojik kap genişliğinden ayırd edilmesi de gerekmektedir.

Bir diğer risk faktörü ırktır. Siyah ırka mensup bireylerde glokom daha sık olarak izlenir(9).

Miyop hastalar da glokom açısından normal kişilere göre daha fazla risk taşırlar. Siyah ve miyop hastalarda kap genişliğinin glokom lehine araştırılması gerekmektedir(9).

İleri yaş glokom için bir başka risk faktörüdür. 52-64 yaşları arasında glokom prevalansının % 0.7 olduğu, 65-74 yaşları arasında ise % 1.6' ya yükseldiği ve yaşın artması ile 75-85 yaşları arasında % 4.2'ye ulaştığı bildirilmiştir(8)

Yapılan çalışmalar, glokom hastalarının birinci derece yakınlarında hastalığın ortaya çıkma riskinin on kat arttığını göstermektedir. O halde genetik predispozisyon bir risk faktörü olarak kabul edilebilir(8). Sistemik hastalık olarak diabetes mellitusu olan hastalarda açık açılı glokom riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Anterior lens kapsülünde exfoliatif materyali olanlar ve pigment dispersiyonu olanlar da glokom için artmış risk taşırlar(10).

A.4.Aköz hümör dinamiği

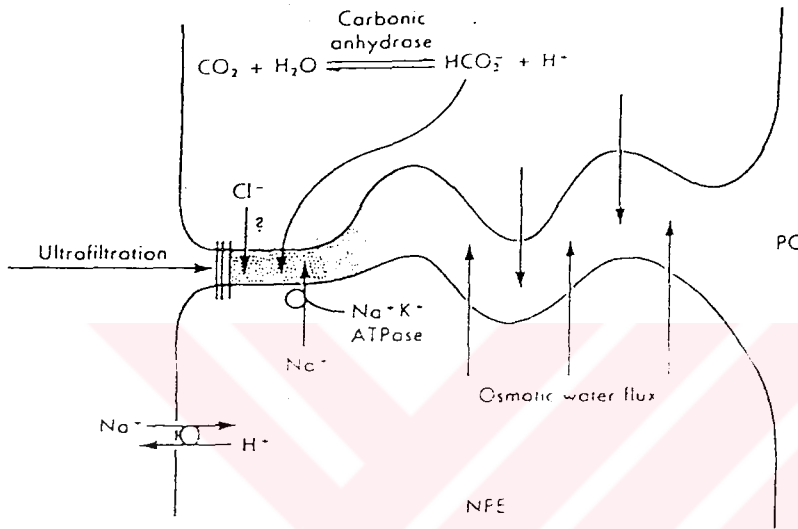
Gözün işlevini sürdürebilmesi için gerekli faktörlerden biri de normal göz içi basıncıdır. Göz içi basıncının normal sınırlar içerisinde kalabilmesi, humör aközün yapım hızı ile gözü terketme hızları arasındaki dengenin korunması ile mümkün olur. Humör aköz silier cisimden ortalama olarak dakikada 2 mikrolitre salgılanır. Yani ortalama olarak gözü dakikada 2 mikrolitre aköz terkeder(11).

A.4.a. Aköz hümör formasyonu

Silier epitelium, silier kaslara bakan pigmente ve arka kamaraya bakan nonpigmente olmak üzere iki ana tip epitel hücrelerinden oluşmuştur. Nonpigmente hücreler birbirlerine "tight junction" denilen sıkı bağlarla bağlanarak silier stroma ile arka kamara arasında kan-aköz bariyerini oluştururlar(12). Epitel bariyerinden materyal geçişinde üç farklı mekanizma vardır. Bunlar diffüzyon, ultrafiltrasyon ve aktif transporttur. Aköz hümör formasyonundan, temel olarak aktif transport sorumludur ve aköz hümör oluşum hızı, silier epitelden solid transport hızına bağlıdır. Histokimyasal çalışmalar, nonpigmente epitel hücrelerinde birtakım aktif enzimatik sistemlerin olduğunu göstermiştir. Bunlardan başlıcaları, ATP'az, adenilat siklaz ve karbonik anhidrazdır(13).

Nonpigmente silier epitel membranında bulunan sodyum-potasyum adenozin trifosfat (Na^+/K^+ ATP'az), enerji bağımlı bir aktif transport sistemidir. Na^+/K^+ ATP'az, esas olarak bir osmotik gradiyent oluşturarak etki gösterir. Na^+/K^+ ATP'az pompası, sodyum iyonlarını aktif olarak nonpigmente hücrelerden dışarı doğru pompalarken, K^+

iyonları pasif olarak hücreye girer. Bu karşılıklı geçiş Na^+ iyonları lehinedir ve üç Na^+ iyonuna karşılık iki K^+ iyonu geçer. Na^+ - K^+ değişiminin yarattığı elektrofizyolojik fark nedeni ile Cl^- iyonları da hücreyi terkeder. İntersellüler aralıkta lokal Na^+ konsantrasyonunun artması, bir hiperosmotik gradiyent oluşturarak hemen peşinden difüzyon yolu ile suyu da ortama çeker. Böylece intersellüler aralıkta başlayan aktif sekresyon süreci, arka kamaraya aközün ulaşması ile son bulmaktadır(12).



Şekil 1 : Aköz hümör formasyonunda enzimatik sistem (13).

Aköz hümör formasyonunda rolü olan diğer bir enzim sistemi, karbonik anhidraz (KA) enzim sistemidir. Pigmente ve nonpigmente epitel hücrelerinde bulunan karbonik anhidraz enzimi, $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ reaksiyonunu katalize eden bir enzimdir (13). Karbonik anhidraz enzimi, 30 kilodalton molekül ağırlığında bir zincir yapısına sahiptir. Molekülün aktif bölgesinde bulunan Zn^{+2} atomu, üç adet Histidin molekülü ve bir adet su molekülü ile bağ yapar(Şekil 2). Karbonik anhidraz enziminin biyokimyası oldukça karışıktır ve birtakım izoenzimleri mevcuttur. Bunlardan en önemlileri KA II ve KA IV olup, hem pigmente hemde nonpigmente hücrelerde bulunur. KA II, hücre stoplazmasında bulunurken, KA IV özellikle bazolateral ve apikal bölgelerde olmak üzere hücre membranında lokalizasyon gösterir(14).

Göz, parasempatik sinir inervasyonunu okulomotor ve fasial sinir olmak üzere iki kaynaktan almaktadır. Okulomotor sinir stimülasyonu ile aköz dışı akımı değiştirmekle birlikte aköz yapımına olan etkisi bilinmemektedir. Fasial sinirin pterygopalatin gangliondan köken alan postganglionik sinir liflerinde klasik nörotransmitter olan asetilkolin ve vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP) etkindir. Deney hayvanlarında fasial sinirin stimülasyonu göz içi basıncını arttırmakta, glokom hastalarında ise pterygopalatin ganglion blokajı ile göz içi basıncı düşmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda fasial sinir stimülasyonu ile göze VIP salındığı ve bunun da aköz hümör formasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir(12,13).

A.4.b.Hümör aköz dışı akımı:

Hümör aköz, göz küresini temel olarak iki yolla terkeder. Bunlardan birincisi, klasik olarak bilinen trabeküler sistem-Schlemm kanalıdır. Hümör aközün % 85'ini göz dışına taşıyan bu çıkış yoluna konvansiyonel yol adı verilir(14).

Trabeküler ağ, üç farklı tabakadan oluşmaktadır. Bunlar; uveal ağ, korneoskleral ağ ve kribriform tabakadır. Kribriform tabakadan Schlemm kanalına geçen aköz hümör, kollektör kanallar boyunca ilerleyerek episkleral venlere drene olur(15,16).

Hümör aközün geri kalan % 15'lik kısmı sekonder yolla göz dışına taşınır. Sekonder çıkış esas olarak uveoskleral yolla olmaktadır. Ön kamara açısı ile silier cisim arasında herhangi bir epitel bariyeri olmadığından, hümör aköz ön kamara açısından silier cisim içine girer ve kas lifleri arasından suprasilier mesafeye ulaşır. Burada emisser kanallardan ve direkt sklera geçişi ile orbitaya geçer. Göz dışına çıkan aköz hümör, orbital venöz drenaj ve konjonktiva lenfatikleri ile uzaklaşır(15). Hümör aközün ihmal edilebilecek kadar küçük bir bölümü ise lens ve kornea tarafından emilir.

A.5. Beta adrenerjik reseptörün moleküler özelliği

Beta adrenerjik reseptörler, duyarlı hücrelerin membranının dış yüzünde yerleşmiş olan ve beta-agonist ve antagonist maddeleri tanıyıp onlarla reversibl olarak birleşen noktalardır. Bu noktaların içerdiği makromolekül son zamanlarda solubilize edilmiş ve arıtılmış beta-1 reseptör molekülünün ağırlığının 65.000 dalton, beta-2 reseptör molekülününkinin ise 91.000 dalton olduğu saptanmıştır. Reseptör molekülü, incelenen hücrelerin pek çoğunda membranın iç yüzündeki adenilat siklaz enzimi ile kompleks yapmış durumdadır. Bu kompleksin üçüncü bir ögesi, GTP' ye (guanozin tri-fosfat'a) bağımlı düzenleyici proteindir. Beta reseptör molekülü ile enzim

molekölünün etkileşmesinde düzenleyici molekülün stimulan tipi (Gs) aracılık eder. Bu proteine GTP' nin bağlanması reseptör molekülünün konformasyonunu etkiler ve reseptörün agoniste afinitesini değiştirir. Beta-reseptörün agonist ilaçlar tarafından aktivasyonu adenilat siklaz enzimini aktive eder. Bu enzim hücre içindeki ATP'yi siklik AMP' ye dönüştürür, c-AMP ikinci mediatör görevi yapar. Hücre içinde c-AMP' ye bağımlı protein kinaz enzimi bulunur. c-AMP, bu enzimi aktive ederek hücrenin kontraksiyonu veya metabolizması ile ilgili çeşitli enzimlerin fosforilasyonunu ve böylece inaktif durumdan aktif duruma geçmelerini sağlar(4,17).

Hücre içinde c-AMP' yi inaktive eden fosfodiesteraz enzimi bulunur. Bu enzim kalsiyuma bağımlı bir enzimdir. Fosfodiesteraz inhibitörü ilaçlar (örneğin teofilin), hücre içinde c-AMP düzeyini artırarak beta mimetik ilaçların etkilerinin aynısını oluşturabilirler(4,17).

Beta-reseptörlerin özellikleri radyoligand bağlama yöntemleri ile son zamanlarda etraflı bir şekilde incelenmiştir. Radyoligandlar belirli bir reseptöre yüksek afinite gösteren, spesifik olarak onunla birleşen ve radyoizotopla işaretlenmiş olan ilaçlardır. Beta-reseptörlere spesifik radyoligandlar, 3H-dihidroalprenolol, 123I-hidroksibenzilpindolol, 125I-iyodosyanopindolol ve 3H-propranololdur. Radyoligandlarla beta-reseptörlerin incelenmesinde model hücre olarak genellikle hindi ve kurbağa eritrositleri ile insan lökositleri kullanılır. Bu tür incelemeler anılan hücrelerin her birinin yüzeyinde 1000-2000 kadar beta-reseptör bulunduğunu ortaya koymuştur(4,17).

Beta-1 ve beta-2 olmak üzere iki farklı tip beta adrenerjik reseptör mevcuttur. Beta-1 reseptörleri kalp kasında lokalize olmuşlardır ve stimülasyonu ile taşikardi meydana gelir. Beta-2 reseptörleri bronşial kaslarda ve gözün ön segmentinde lokalize olmuşlardır ve stimülasyonu ile bronkodilatasyon ve aköz yapımının artışı oluşur(4,17).

A.6. Glokomatöz hasar mekanizması

Günümüzde glokomatöz hasarın mekanizmasının izahında farklı birkaç mekanizmaya yer verilmektedir. Bunlardan birincisi iskemik teoridir (vasküler teori). Buna göre artan göz içi basıncı, optik sinir başında mikrosirkülasyonu etkileyerek sinir liflerinin ölümüne neden olmaktadır(18). Böylece intraoküler basınç ile intrakapiller basınç (perfüzyon basıncı) arasındaki fark glokomatöz hasarda belirleyici olmaktadır. İkinci ve daha az taraftar bulan teori mekanik teoridir. Buna göre artan

göz içi basıncı retinal sinir liflerine bası yaparak glokomatöz hasara yol açmaktadır(18). Glokomatöz optik sinir hasarında bir diğer görüş ise, optik sinir başındaki konnektif doku desteğinin yetersiz oluşudur. Glokomatöz optik nöropatide çukurluğun tipik olarak vertikal ekseninde uzaması ve alttaki destekleyici doku kaybının vasküler yapılarda şekil değişikliklerine neden olması bu teoriye fikir kaynağı olmuştur(19).

B. GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ:

Ganglion hücrelerinin aksonlarını tahrip eden glokomatöz hasarın mekanizması gerek vasküler faktörlere, gerekse mekanik faktörlere bağlı olsun, glokomun cerrahi ve tıbbi tedavisi bugün için büyük ölçüde göz içi basıncını düşürmeye yöneliktir(20). Bu sonuç, açık açılı glokomda göz içi basıncı yükselmesinin temel nedeni hemen her zaman dışa akım direncinin artması olsa da, çoğu kez hümör aköz sekresyonunun baskılanması ile elde edilir(20). Gerek konvansiyonel, gerekse alternatif dışa akımı artıran ilaçlar ile vitreustan su çeken preparatlar da göz içi basıncını düşürmek amacı ile kullanılabilirler.

Glokom tedavisinde kullanılan başlıca ilaç grupları; beta adrenerjik blokerler, parasempatomimetikler, adrenerjik ajanlar, karbonik anhidraz inhibitörleri, prostoglandin analogları ve hiperosmotik ilaçlardır. Kronik açık açılı glokom, en azından bugünkü bilgilerimize göre kronik ve lokal bir hastalıktır. Yarar/zarar dengesi göz önüne alındığında glokomun tıbbi tedavisinde topikal ilaç kullanımı sistemik kullanıma göre daha avantajlıdır. Hastada kullanılacak ilaçların seçiminde, glokom türünün yanısıra, hastanın medikal, sosyal durumunun ve ilacın yan etkilerinin göz önüne alınması gerekmektedir. Burada bu gruplardan yalnızca beta-blokörlerden bahsedilecektir.

C. BETA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

Epinefrin ve diğer sempatik aminlerin kardiak hızı ve atım gücünü beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile uyardığı uzun zamandan beri bilinmektedir. İşte kalbi uyarıcı bu etkileri antagonize edici ilk ilaç, d-kloroisoproterenoldur. Daha ileri araştırmalar propranolol'u ortaya çıkarmıştır ki, bu ilaç beta blokerlerin ilk tipini oluşturmuştur(4).

Oftalmolojideki ilaçların çoğu sistemik ilaçlardan köken almaktadır. İlk olarak Vale ve Philips 20 yıl önce intravenöz propranolol' ün yüksek göz içi basıncını düşürdüğünü bildirdiler. Son yirmi yıldan beri dünyada, 15 yıldan bu yana ise yurdumuzda yaygın kullanım alanı bulan beta adrenerjik reseptör blokerlerine her yıl yenileri eklenmektedir. Bu preparatlar uzun süreli etkileri, kullanım rahatlığı ve etkin göz içi basıncı düşürücü etkileri nedeniyle tercih edilmektedirler(21).

Beta bloker ilaçlar, katekolaminler ile yarışmak suretiyle beta reseptörlerini inhibe eden ilaçlardır. Nonselektif ve selektif olmak üzere iki türde olabilirler. Nonselektif olanlar, beta-1 ve beta-2 reseptörlere aynı afinite ile bağlanırken selektif, diğer adıyla kardiyoselektif olanlar, beta-1 reseptörelere daha yüksek afinite gösterirler(13). c-AMP üzerinden etki gösteren beta blokerler, aköz hümör yapımını azaltırlar.

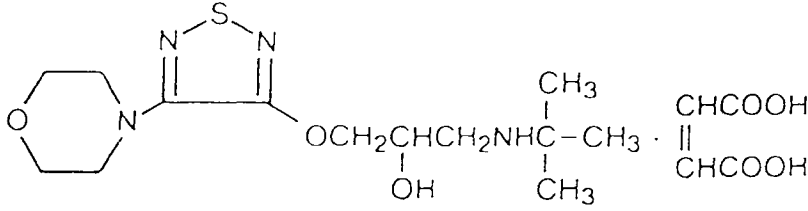
Gözün ön segmentinde hakim olarak bulunan beta reseptörler, beta-2 adrenerjik reseptörleridir. Bu bakımdan gözün ön segmenti ve solunum yolları benzer reseptörleri taşımaktadır(15). Topikal kullanımda bulunan beta-blokerlerin bir kısmında intrensek sempatomimetik aktivite (ISA) bulunmaktadır. İntrensek sempatomimetik aktivitesi bulunan beta-blokerler, önce hafif bir adrenerjik agonist etki gösterdiklerinden solunum sistemi üzerindeki yan etkilerinin daha az olduğu ileri sürülmektedir(15).

Glokom tedavisinde kullanılan başlıca beta-blokerler; timolol, betaxolol, karteolol, levobunolol ve metipranololdur. Bunlar arasından, bu tezi doğrudan ilgilendirmeleri nedeni ile timolol maleat, betaxolol hidroklorid ve karteolol hidrokloridden detaylı olarak bahsedilecektir.

C.1. Timolol Maleat

İlk kez 1970'de tanımlanan timolol maleat, nonselektif bir beta adrenerjik reseptör blokeridir ve 1971 yılında oral sistemik antihipertansif olarak kullanıma girmiştir(4). Kass ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada timolol tedavisinin göz içi basıncını düşürdüğünü ve görme alanı kaybını engellediğini göstermişlerdir(22). 1978'de FDA onayını alarak topikal kullanıma giren ilk beta bloker olarak glokom tedavisinde yerini almıştır(21). Bu glokom tedavisinde önemli bir dönüm noktası olup, bu zamana kadar glokomun tıbbi tedavisinde kullanılan ilaçlar, sempatomimetikler parasempatomimetikler ve oral karbonik anhidraz inhibitörlerinden ibaretti. Timolol, hızla bu ilaçların yerini almış ve glokom tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olmuştur. Timolol maleatın % 0.25 ve % 0.50'lik konsantrasyonları mevcuttur.

Timolol maleatın kimyasal yapısı, aromatik halka tarzında olan N-alkyl amino propanediol'dur (Şekil 2). Son kısım, ilacın relatif lipofil olmasına yol açar ve bu nedenle kornea penetrasyonu yönünden önemlidir(4). Topikal timolol maleat kullanımında, yalnızca ilaç uygulanan gözde değil, kontralateral gözde de göz içi basıncını düşürmektedir. Bu etkinin ilacın sistemik emilimi ile oluştuğu düşünülmektedir(23).



Şekil 3 : Timolol maleat'ın kimyasal yapısı(4).

Etki süresi 24 saat olup, etkisi 30 dakikada başlamakta ve 2. saatte maksimum etkiye ulaşmaktadır. Uzun süreli kullanımda göz içi basıncında yükselme görülebilir. Buna kaçış fenomeni denir. Bunun nedeninin silier proçeste beta adrenerjik reseptör sayısında artışa bağlı olduğu sanılmaktadır. Yani adrenerjik antagonizmaya karşı zamanla hücre duyarlılığında azalma olmaktadır.

Timolol maleat, stereoseçiciliğe sahiptir. Timololün tipleri olan D-timolol ile L-timolol karşılaştırıldığında % 0.25'lik L-timololün % D-timolole göre iki kat daha etkili olduğu görülmüştür. D- timolol, L-timolole göre daha zayıf bir beta antagonisttir(24). Timololün göz içi basıncını düşürmede etkili olması, akomodasyon ve görme yakınması yapmaması kullanımda görülen avantajlarıdır. Bu nedenle, juvenil glokom, nükleer katarakt, afak ve dekolmanlı gözlerde rahatlıkla kullanılmaktadır. Kistoid makula ödemeine neden olmaması da ayrı bir avantajdır.

C.1.a. Yan etkileri

Timololün uzun zamandan beri kullanılıyor olması ilacın güvenilirliğini kanıtlıyor olsa da çeşitli oküler ve sistemik yan etkiler bildirilmiştir(24). Oküler toksisite nadir olup, en sık görüleni ilaç uyguladığını takiben yanma ve batma hissidir. Bu lokal irritasyon, konjonktival hiperemi şeklinde kendini göstermektedir. Bildirilmiş diğer

subjektif yan etkiler ise, kaşınma, fotofobi, görme bulanıklığı ve yabancı cisim hissidir. Objektif lokal yan etkiler ise keratit, ptozis, süperfişial punktat keratopati, korneal anestezi ve allerjik blefarokonjonktivittir. Geriye dönüşümlü olan bu yan etkiler, genellikle tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Ayrıca, kronik timolol tedavisinin goblet hücre sayısında azalmaya ve mukus eksikliğine neden olduğu da bildirilmiştir(25).

Timolol kullanımına bağılı en sık ve ciddi yan etki ise bronkospazmdır. Beta adrenerjik tonus, solunum yollarının açık kalması için gereklidir. Beta adrenerjik reseptörlerde blokaj, pulmoner bronşiollerdeki düz kaslarda kontraksiyona yol açarak obstrüksiyona neden olur. Bu durum özellikle anamnezinde astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda daha ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Bu hastalarda sık olarak wheezing, dispne ve öksürük yakınmaları ortaya çıkmaktadır(24). Timolol tedavisi alan bir hastada respiratuar depresyon ve status astmatikusa bağılı bir ölüm vakası da bildirilmiştir(26).

Timololün ciddi sistemik yan etkileri arasında bir diğeri kardiyovasküler sisteme olan yan etkileridir. Beta reseptör blokajına bağılı olarak kalp hızı ve kan basıncı düşmekte, myokard kontraktilesi azalmakta ve yavaş bir kardiyak iletim ortaya çıkmaktadır(21). Bu durum özellikle konjestif kalp yetmezliği olanlarla, aritmi ve şiddetli kalp blokları olan hastalarda ani ölümlere yol açabilmektedir. Diğeri potansiyel kardiyovasküler yan etkileri senkop, çarpıntı, angina ve myokard infarktüsüdür. Yapılan bir çalışmada, timolol kullanımına bağılı kardiyovasküler sistem yan etkileri, % 55 gibi bir oranla en sık görülen sistemik yan etki olarak bulunmuştur(27).

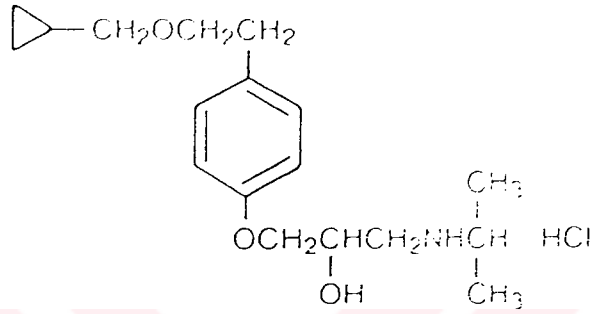
Timolol, lipofilik bir ilaç olması nedeni ile kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer. Beta reseptör blokajı etkisi ile santral sinir sisteminde serotonin reseptörlerinde de blokaja yol açtığı ve buna bağılı olarak yorgunluk, halsizlik, depresyon, hafıza kaybı yaptığı bildirilmektedir(27).

Bunların dışında timolol ve topikal beta-blokerlerin metabolik etkileri ve özellikle diabetik kişilerde hipogliseminin semptom ve bulgularını derinleştirdiği de bilinmektedir.

C.2. Betaxolol hidroklorid

% 0.5 konsantrasyonda günde iki kez kullanılan betaxolol hidroklorid, kardiyoselektif bir beta-bloker olup, 1985 yılında oftalmik kullanıma girmiş olan ikinci topikal beta adrenerjik reseptör blokeridir. Domuzlarda yapılmış olan bir çalışmada, betaxololün atrial dokularda, trakeal dokulardan 200 kat daha potent olduğu gösterilmiştir(21). Bu özellikleri ile relatif olarak kardiyoselektiftirler ve primer olarak

beta-1 reseptörlerini bloke ederler. Betaxololün kardiyoselektif özelliği relatif özellik göstermekte, şayet konsantrasyonu artırılırsa trakeadaki beta-2 reseptörlerini de bloke etmektedir. Kimyasal yapısı aromatik halka tarzında N-alkilaminopropandiol yapısındadır (Şekil 3). Lipofilik olup, plazma proteinine yüksek oranda bağlanır. Plazma yarı ömrü 6-12 saattir. Serbest ilaç az olduğundan emilen ilacın sistemik yan etkileri de azalmış olur. Betaxololün intrinsek sempatomimetik aktivitesi yoktur.



Şekil 4 : Betaxolol hidrokloridin kimyasal yapısı(4)

Betaxolol, normal glokomlu gözlerde göz içi basıncını düşürmektedir. Etkisi 30 dakikada başlayıp, 2. saatte maksimum konsantrasyona ulaşmaktadır. Etki süresi 12 saattir ve yarılanma ömrü timololden daha kısadır. Bu günde tek doz önerilmez. Betaxolol ve timolol, glokomlu ve oküler hipertansif hastalarda göz içi basıncını % 20-30 oranında düşürürler; bu etkinin betaxolol için yaklaşık 2 mmHg daha az olduğu gösterilmiştir(26). Betaxololün bu göz içi basıncı düşürücü etkideki zayıflığı diğer beta blokerler ile karşılaştırıldığında da tespit edilmiştir(28).

Glokomda, göz içi basıncı kontrolü görme alanı kaybını önlemede yeterli olmadığından ve optik sinir hasarında oküler perfüzyonun da rol oynadığı düşünüldüğünden, son yıllarda beta-blokerlerin oküler kan akımına olan etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır(29). Kaiser tarafından 1994'de yapılmış olan bir çalışmada, betaxolol kullanan hastaların 48 aylık takiplerinde görme alanlarının timolol kullanan hasta gruplarına göre daha iyi olduğu, ancak göz içi basınçlarının ise hafifçe daha seyrettiği gösterilmiştir(30). Normal kan akımı ve optik sinir başının normal perfüzyonunun sağlanması normal vazoregülasyona bağlıdır. Beta-2 reseptörler herhangi bir ilaç ile bloke olduğunda adrenalinin alfa adrenerjik reseptörlerdeki etkisi belirginleşir ve vazokonstriksiyon oluşur. Dolayısı ile beta-1

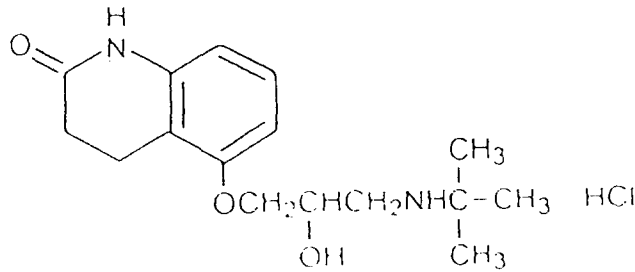
seçicilik, normal oküler vazoregülasyonu bozmayarak görme alanını korumakta ve kayıpları önlemektedir(29).

C.2. a. Yan etkileri

Betaxolol tedavisinin önemli oküler yan etkileri geçici yanma, batma ve yabancı cisim hissi olup hastaların % 25' inde görülmektedir(27). Bu rahatsızlık hissini betaxololün moleküler yapısından kaynaklandığına inanılmaktadır. Betaxololün oküler yan etkilerinin görülme insidansının timolole göre daha sık olduğu bildirilmektedir. Betaxololün major avantajı, relatif selektif beta- adrenerjik blokaj yapması ve beta-2 reseptörlerine bağlı bronkokonstrüksiyon ve solunum sistemi problemlerine yol açmamasıdır. Pek çok klinik çalışmada, respiratuar problemleri olan glokom hastalarının betaxololü iyi tolere ettiği gösterilmiştir (31). Bununla birlikte, betaxolol kullanımında özen gösterilmesi gereken bazı durumlar vardır. Oral beta adrenerjik bloke edici ilaç alan ve topikal betaxolol kullananlarda sistemik aditif etki olabilmektedir. Tirotoksikozda, akciğer fonksiyonları çok bozuk olanlar ile gebelik ve emzirme dönemlerinde dikkat edilmelidir. Betaxololün iyi yönlerinden birisi de diabetli hastalarda emniyetli ve etkin olmasıdır (26).

C. 3. Karteolol hidroklorid

İlk kez Japonya' da geliştirilen karteolol hidroklorid hidrofilik, relatif olarak potent, nonselektif beta-1 ve beta-2 reseptör antagonistidir (22). Karteololün % 1 lik solüsyonu ilk olarak 1992 yılında A.B.D. 'de kullanıma sunulmuştur. % 1-2 lik konsantrasyonları günde iki kez kullanılır ve etki gücü timolole benzer (32).



Şekil 5 . Karteolol hidrokloridin kimyasal yapısı(4).

Karteolol hidroklorid, normal ve artmış göz içi basıncını düşürmede efektiftir. Topikal % 1 karteolol hidroklorid kullanımını takiben 1 saat içinde göz içi basıncında bariz düşme gözlenir ve 4. Saatte maksimum etkiye ulaşır. Etki süresi 24-48 saat olmakla birlikte, anlamlı intraoküler basınç düşürücü etkisi 12 saat boyunca gözlenir (32). Bu özelliği ile karteololün diğer beta adrenerjik reseptör blokerleri kadar etkili olduğu görülmektedir.

Karteololü diğer beta-blokerlerden ayıran en önemli özelliği, parsiyel agonist aktivitesidir. Bu özelliği intrinsek sempatomimetik aktivite (ISA) olarak da adlandırılır (4). İntrinsek sempatomimetik aktivitesinin olması, beta adrenerjik reseptörlerde hafif bir erken dönem aktivasyonuna neden olur. Karteolol hidroklorid' in parsiyel agonist aktivitesi, ana metaboliti olan 8-hidroksi karteolol tarafından gerçekleştirilir(21). Teorik olarak ISA, topikal beta adrenerjik reseptör blokeri kullanımında görülen potansiyel yan etkiler olan brankokonstrüksiyon, bradikardi ve vazokonstrüksiyonu engellemede klinik öneme sahiptir. Ancak bu durumu gösterecek kesin veriler henüz yeterli değildir.

C. 3. a. yan etkiler

En sık görülen oküler yan etkileri, blefarit, irritasyon, kuru göz ve yüzeysel keratit olup, %3 vakada saptanmıştır(21,25).

Karteolol' ün ISA' sı, yani parsiyel agonist etkisi nedeni ile sistemik yan etkileri azaltmada oldukça faydalı olduğu bildirilmekle birlikte, timolol ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada kardiyovasküler yan etkileri eşit oranda oluşturduğu bildirilmiştir(21). Karteololün hidrofilik bir molekül olması, penetrasyonunu sınırlamaktadır. Bu durum ise etkili konsantrasyona ulaşmak için dozun artırılmasını gerektirmektedir. Örneğin, lipofilik bir ilaç olan timolol' ün %0.25 veya %0.5 konsantrasyonlarda kullanılması ile elde edilen göz içi basıncı değerlerine karteolol ile ancak %1 lik konsantrasyonlarda ulaşılabilir. Öte yandan karteolol' ün bu hidrofilik özelliği sistemik emiliminin az olmasını sağlayarak yan etkilerinin daha az görülmesi gibi bir avantaj da sunmaktadır (21).

Tablo 1 : Topikal beta-blokerlerin farmakolojik özellikleri (21).

Özellik	Timolol	Betaxolol	Karteolol
Relatif beta blokaj etki (propranolol=1)	4.7	1.0	10.0
Serum yarı ömrü(saat)	3-5	12-20	3-7
Kardiyoselektivite	0	++	0
ISA	0	0	++
Kardiyak yan etki	++	±	+
Bronkokonstrüksiyon	++	±	+
Okuler perfüzyon	±	±	±

II. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Akciğerlerin esas fonksiyonları gaz alım verimidir. Bu olayın gerçekleşmesinde ventilasyon (atmosfer gazlarının hava yollarıyla solunumsal birimlere taşınması), diffüzyon (gazların alveolo-kapiller membrandan geçmesi), perfüzyon (pulmoner arterlerle gelen karışık venöz kanın pulmoner kapillerlerde dağılımı) ve solunum kontrolü rol oynamaktadır. Solunum fonksiyon testleri (SFT) ventilasyonu, diffüzyonu ve diğer süreçleri değerlendirmede direkt veya indirekt rol oynarlar(33).

Solunum fonksiyon testleri akciğer hastalığının objektif değerlendirilmesinde önem taşır. Özellikle akciğer hastalığının varlığını saptamak, akciğer fonksiyon bozukluğunu ve bu bozukluğun derecesini göstermek ve uygulanan tedavinin etkinliğini izlemek amacıyla yapılır. SFT için kullanılan cihazlara spirometre denir(33).

Solunum fonksiyon testleri klinikte şu amaçlarla kullanılır(33,34).

- Nefes darlığının fizyopatolojisini incelemek.
- Hastalığın reverzibilitesini araştırmak.
- Hastalığın seyrini ve tedavinin etkisini incelemek.
- Cerrahi girişim öncesi solunum kapasitesini incelemek.
- Epidemiyolojik ve bilimsel araştırmalar yapmak.

Solunum fonksiyon testlerinin gösterdiği bozukluklar kabaca iki grupta toplanabilir. Birincisi akciğerlerin genişleyerek hava ile dolmasını kısıtlayan bozukluklar (restriktif bozukluklar), ikincisi ise solunum yollarından havanın geçişini engelleyen durumlardır (obstrüktif bozukluklar). Bu anormallikleri yansıtan statik ve dinamik akciğer volümleri ile bazı özel testlerin en sık kullanılanları aşağıda özetlenmiştir(33,34).

A. Statik Akciğer Volümleri

Kişinin normal bir solunum temposu içinde ve zaman söz konusu olmadan alıp verebildiği hava volümleridir. Bunlar ;

A.1. Solunum Volümü (VT). Tidal volüm de denir. Normal solunumla alınan veya verilen hava miktarıdır.

A.2. Expirasyon Rezerv Volümü (ERV). Normal ekspirasyon sonunda kuvvetli ve zorlu ekspirasyonla çıkartılabilen hava volümüdür.

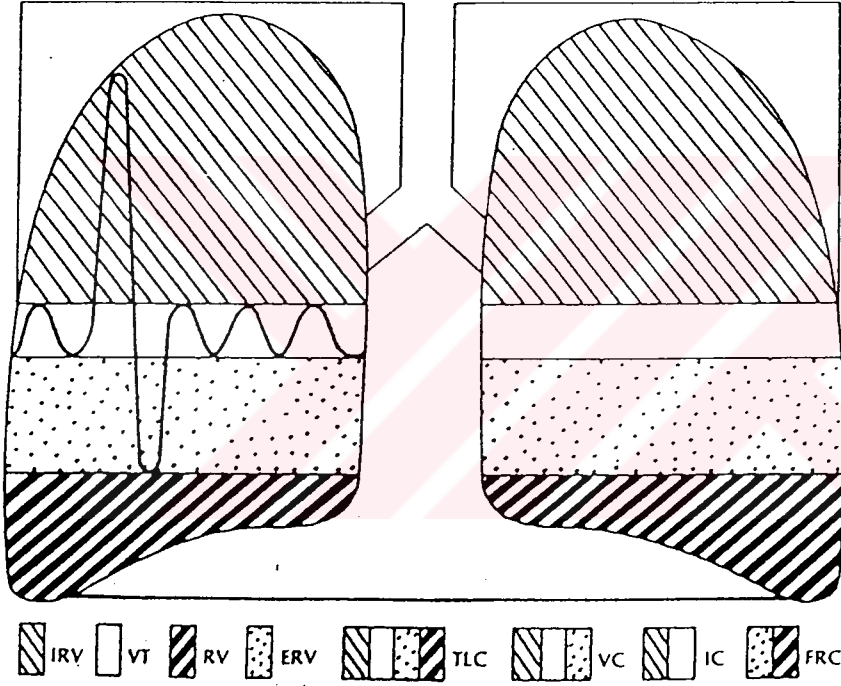
A.3. İnspirasyon Rezerv Volümü (İRV). Normal inspirasyon sonunda, kuvvetli bir inspirasyonla alınabilen hava miktarıdır.

A.4. Vital Kapasite (VC). Maksimum bir inspirasyondan sonra maksimum ekspirasyon ile atılabilen hava miktarıdır.

A.5. Rezidüel Volüm (RV). Maksimum bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava miktarıdır.

A.6. Fonsiyonel Rezidüel Kapasite (FRC). Ekspirasyon rezerv volümü ile rezidüel volümün birleşmesinden oluşur.

A.7. Total Akciğer Kapasitesi (TAK). Maksimum bir inspirasyondan sonra akciğerlerde bulunan hava miktarıdır.



Şekil 6 : Normal akciğer volüm ve kapasiteleri(35).

B. Dinamik Akciğer Volümleri

Dinamik akciğer volümleri volüm zaman ilişkisini gösterir. En sık kullanılan ölçüm, zamanlı vital kapasitedir.

B.1. FVC (forced vital capacity). Vital kapasite ölçümü sırasında kişi ekspirasyonunu zorlu ve hızlı bir şekilde yaparsa elde edilen trase FVC' yi gösterir (forced vital capacity).

B.2. FEV 1 (Forced expiratory volume 1). Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümüdür. Diğer bir deyişle, ilk saniye içinde çıkarılan hava volümüdür.

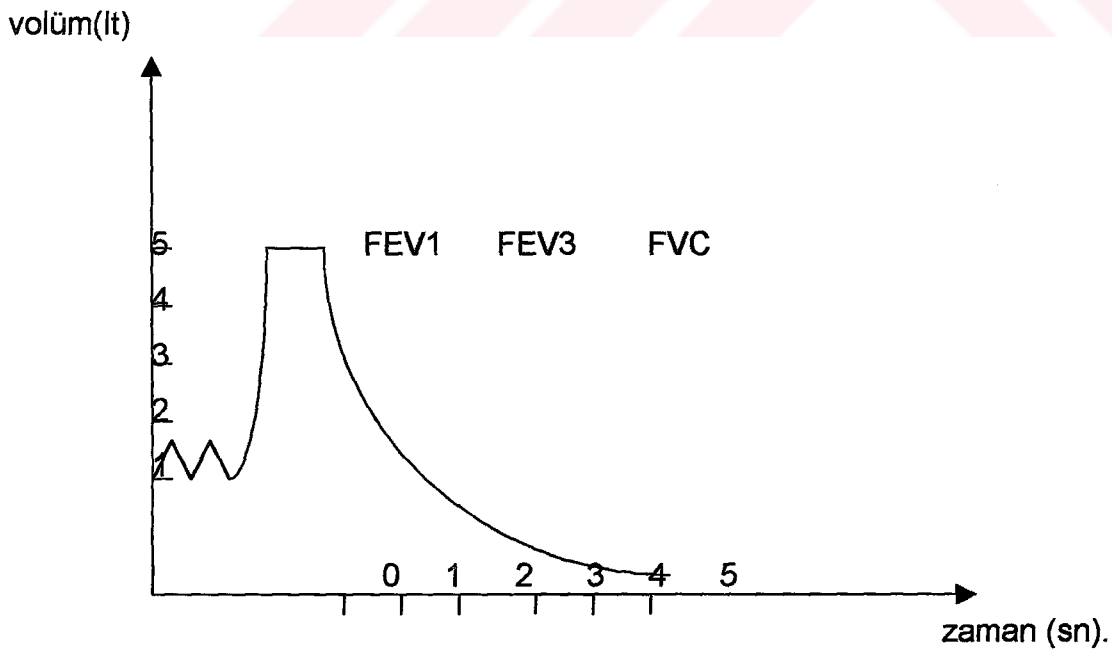
B.3. FEV1/FVC. Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümünün, zorlu vital kapasiteye oranıdır. FEV1/FVC oranı azalması, obstrüktif hastalığı düşündürür. Her iki parametre beraberce azalmış ise restriktif hastalık akla gelmelidir.

B.4. FEV 3. Zorlu ekspirasyonun 3. saniyesinde atılan volümdür ve ml, lt ile ifade edilir. Akciğerlerde ekspire edilen volümün az olduğu evredeki akım hızıdır. Sağlıklı kişilerde FEV 3 % 90 olmalıdır. Büyük hava yollarını değerlendirmede önemlidir.

B.5. FEF 25-75 (Maksimum mid expiratory flow rate=MMFR). Maksimum ekspirasyon ortası akım hızıdır. Lt/sn ile ifade edilir. Zorlu ekspirasyonun ilk ve son 1 / 4 ile orta bölümleri arasındaki akım hızıdır.

B.6. PEFR (Peak expiratory flow rate). Maksimum tepe akım hızıdır. Efora bağımlı ekspirasyon akımının en yüksek değeridir. Lt/sn ile ifade edilir. Genellikle FEV1 ile koreledir; ancak havayolu obstrüksiyonunu daha hassas olarak ölçebilir.

B.7. MSK (Maksimum solunum kapasitesi). Bu test kişinin bütün eforunu kullanarak 1 dakika içinde soluyabileceği maksimum hava volümünü gösterir. MSK, ancak diğer testlerle beraber yorumlandığında anlam kazanır. Tek başına düşüklüğü hem kas gücü azalmasında hemde restriktif veya obstrüktif bozukluklarda görülebilir.



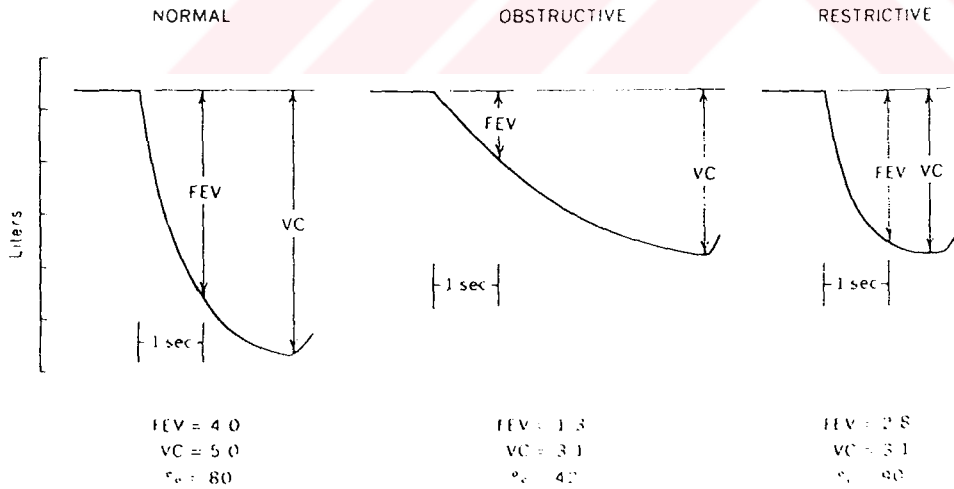
Şekil 7 : Dinamik akciğer volümleri (33).

C. Genel olarak SFT' nin yorumlanması.

SFT parametrelerinin kadın ve erkek için ayrı ayrı, yaş ve boya uygun nomogramları ve formülleri çeşitli araştırmacılar tarafından elde edilmiştir. Bu bireylerde elde edilen solunum fonksiyon parametrelerinin normal değerler olup olmadığına bulunan gerçek değer o yaş, boy ve cins için beklenen değer yüzde (%) kaçtığı saptanarak karar verilir. Obstrüktif akciğer hastalıklarında FEV1/FVC yüzdesi obstrüksiyon derecesi ile orantılı olarak azalır. VC normal veya azalmış, FVC ise genellikle azalmıştır(33). Özellikle ekspiratuar akım hızları (FEV1, MMFR, PEF) azalır. Bronş astmasında TAK normal veya hafif artmıştır, akım hızları azalmıştır.

Obstrüktif tip ventilatuar bozuklukların değerlendirilmesinde en önemli parametrelerden biri FEV1/FVC olup normalde % 70' den yukarıdır. % 61-69 arası hafif derece, % 45-60 arası orta derece, % 45' den az olması ise ağır derecede obstrüksiyonu gösterir (33).

Restriktif hastalıklarda ise VC ve FVC azalmış, FEV1 ise etkilenmemiştir. Çünkü havayolları direnci normaldir. Böylece FEV1/FVC oranı normal veya artmıştır (Şekil 8).



IV . GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışma Nisan 98-Ocak 99 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında, Göğüs hastalıkları kliniği ile işbirliği yapılarak gerçekleştirilmiştir. Göz hastalıkları kliniği Glokom biriminde, Primer Açık Açılı Glokom (PAAG) tanısı ile topikal beta-bloker tedavisi alan ve düzenli olarak kontrollerine gelen hastalardan 20 kişilik bir çalışma grubu oluşturularak planlanan ilaçlar uygulanmıştır.

IV.A. ÇALIŞMA GRUBUNUN TANIMLANMASI

Bu çalışma için PAAG tanısı ile halen topikal beta-bloker kullanan 20 hasta seçildi. Bu olguların tekli medikal tedavi ile göz içi basıncı regüle olan, ilaçlarını ve kontrollerini aksatmayan hastalar olmasına dikkat edildi. Çalışma grubu oluşturulurken anamnezlerinde kronik astım ve obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, akciğer fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullananlar ve sigara içenler çalışma kapsamına dahil edilmedi. Çalışma grubundaki hastalara spirometrik testler uygulanmadan önce akciğer radyografisi çekildi ve göğüs hastalıkları kliniğinde muayeneleri yapılarak testlerin sonuçlarını etkileyebilecek pulmoner hastalığı olanlar çalışmadan çıkarıldı. Çalışma sırasında göz içi basıncı glokomlu hastalar için sınır kabul edilen 17 mmHg' nin üzerine çıkan ve ek ilaç başlanması gereken hastalar ile spirometrik ölçümleri etkileyecek sistemik problemi ortaya çıkan hastalar gruptan çıkarıldı. Çalışma sırasında 20 hastanın gerekli özellikleri taşıdığı görüldü. Bunların 12'si kadın , 8'i erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 61.3 ± 12.3 , ağırlıklarının ortalaması ise 72.2 ± 11.8 kg. idi (Tablo 2).

Çalışma grubundaki hastalara 1 ay süre ile topikal % 0.5 timolol maleat tedavisi uygulandıktan sonra spirometrik testler yapıldı ve kaydedildi. Daha sonra glokom biriminde göz muayenesi yapılarak ilacı değiştirildi ve topikal % 0.5 betaxolol hidroklorid tedavisine geçildi. Hasta 1 ay süre ile bu ilacı kullandı ve bu sürenin sonunda spirometrik testleri tekrarlanarak kaydedildi. Hasta glokom biriminde değerlendirilerek çalışma grubunda uygulanan son ilaç olan %1 lik karteolol hidroklorid'e geçildi. 1 aylık topikal karteolol kullanımını takiben spirometrik testler yinelenildi. Herbir test beta-blokörün sabah dozunun kullanılmasından 4-5 saat sonra; yani ilacın maksimum serum konsantrasyonunda bulunduğu dönemde yapıldı.

Çalışmanın tamamlanmasını takiben, hastalar için en uygun topikal beta-bloker tedavisine devam edilerek rutin kontrollerine çağrıldı.

Elde edilen ventilatuar parametrelerden FEV1, FVC, FEV1 /FVC, FEF 25-75 ve PEFR ölçümleri esas alınarak bu parametrelerden elde edilen gerçek ve beklenen yüzde sonuçları istatistiki olarak irdelendi.

Tablo 2: Çalışma grubundaki olguların dağılımı ve özellikleri

Olgu no.	Yaş	Cinsiyet	Ağırlık (kg)	Boy(cm)
1	65	K	77	157
2	52	K	70	156
3	66	E	66	164
4	60	K	74	152
5	52	E	88	167
6	61	K	82	155
7	50	K	78	157
8	58	E	64	167
9	48	K	78	161
10	73	E	82	174
11	70	E	84	159
12	67	K	72	157
13	77	K	60	153
14	65	E	81	182
15	57	K	87	159
16	73	E	70	190
17	73	K	45	146
18	68	E	67	172
19	25	K	46	150
20	68	K	65	158
20	61.3 ± 12.31	12/8	72.2 ± 11.8	162.3 ± 10.5

K : kadın, E : erkek

IV.B. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİNİN UYGULANMASI

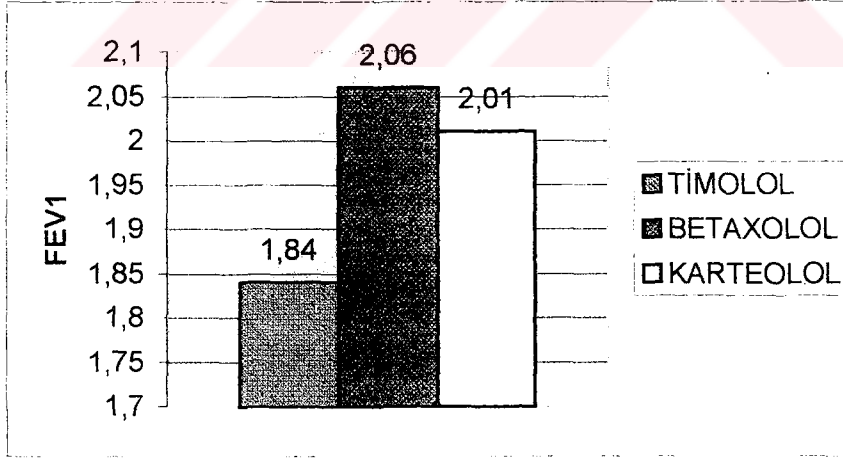
Hastaların solunum fonksiyon testleri Göğüs Hastalıkları Kliniği Spirometri bölümünde, mikrokomputerize (SPIROSİFT 500, Fukuda Denshi, Japan) spirometri cihazı ile aynı kişi tarafından yapıldı. Oda ısısında yapılan test esnasında hasta oturtuldu ve burun kışkaçla kapatıldı. Ölçüm sonucunda elde edilen veriler istatistiki olarak irdelendi. SFT parametrelerinden FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF 25-75 ve PEFR gerçek değerleri belirlendi. Komputerize analiz ile bunlara her bir parametrenin hastaların yaşlarına göre düzeltilmiş değere oranı da yüzde olarak eklendi. Her bir parametre için hesaplanan bu ikinci değer, parametrenin yanına yüzde (%) işareti konularak ifade edildi (FEV1 %, FVC % gibi).

IV.C. İSTATİSTİKSEL TESTLER

Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma ($X \pm SD$) olarak sunuldu. Gruplar arası parametrelerin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (Anova) testleri uygulandı. Grup içi anlamlılık (Postanova) belirlenmesinde ise Tukey-B ve Scheffe testleri kullanıldı. İstatistiki verilerin hesaplanmasında IBM uyumlu SPSS programı kullanıldı(36).

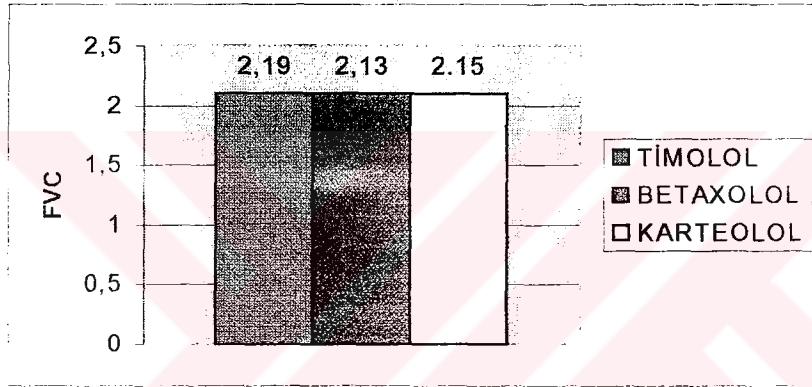
V. BULGULAR

Topikal timolol uygulanan hasta grubunda yapılan SFT sonucunda FEV1 parametresi gerçek değerler (actual) ortalaması 1.84 ± 0.23 lt. iken betaxolol uygulanan grupta 2.06 ± 0.29 lt. ve karteolol uygulanan grupta ise 2.01 ± 0.14 lt. olarak bulunmuştur (Grafik 1). FEV1 parametresi gerçek değerler ortalaması istatistiksel olarak irdelendiğinde, topikal timolol uygulananı ile betaxolol uygulananı arasında anlamlı sonuçlar elde edildi ($p < 0.05$). Benzer şekilde topikal timolol kullanımı ile karteolol kullanımı arasında da istatistiki olarak anlamlı farklılık elde edildi ($p < 0.05$). Topikal betaxolol kullanımı ile karteolol kullanımı arasında FEV1 parametresi gerçek değerleri bakımından istatistiki bir fark görülmedi ($p > 0.05$). FEV1 değerlerinin kişinin yaş, boy, ağırlık ve cinsiyetine göre beklenen (predict) değerlerine oranının ortalaması timolol grubunda $\% 72.85 \pm 8.43$, betaxolol grubunda $\% 88.28 \pm 10.51$ ve karteolol grubunda ise $\% 85.71 \pm 7.82$ olarak bulunmuştur. FEV1 yüzde (%) değerlerinin irdelenmesinde de, gerçek değerler için elde edilen istatistiki anlamlılıklar bulundu.



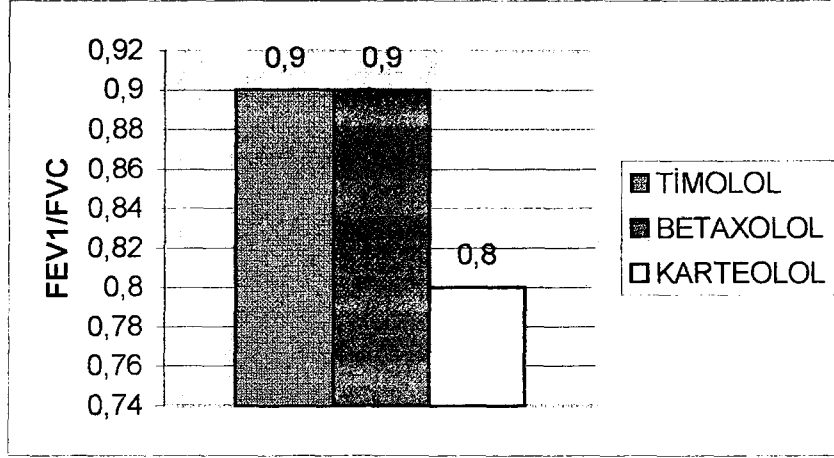
Grafik 1 : Topikal timolol, betaxolol ve karteolol kullanımı sonucu elde edilen FEV1 parametresi ölçümü gerçek değerleri. (Timolol ile betaxolol arasındaki fark $p < 0.05$, timolol ile karteolol arasındaki fark $p < 0.05$, betaxolol ile karteolol arasındaki fark $p > 0.05$).

SFT parametrelerinden FVC ölçümü gerçek değerlerinin ortalaması, timolol grubunda 2.19 ± 0.41 lt. iken betaxolol grubunda 2.13 ± 0.61 lt. ve karteolol grubunda ise 2.15 ± 0.59 lt. olarak bulunmuşdu (Grafik 2). FVC parametresi gerçek değerleri ortalaması istatistiki olarak irdelendiğinde uygulanan üç ilaç grubu arasında istatistiki bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). FVC yüzde (%) parametresi ortalaması timolol grubunda $\% 74.14 \pm 7.56$, betaxolol grubunda $\% 79.71 \pm 7.06$ ve karteolol grubunda ise $\% 78.14 \pm 10.20$ olarak bulundu. Beklenen yüzde (%) değerlerin istatistiki irdelenmesinde gerçek değerler ile olduğu gibi anlamlı farklılık gözlenmedi.



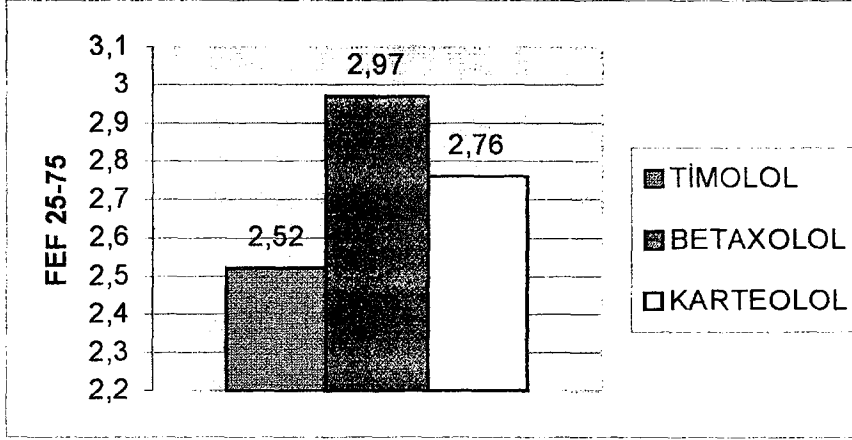
Grafik 2 : Topikal timolol, betaxolol ve karteolol gruplarında elde edilen FVC ölçümü gerçek değerleri ortalamaları (Her üç ilaç arasındaki istatistiki fark anlamsız).

Yapılan SFT ölçüm sonuçlarından FEV1/FVC parametresi gerçek değerler ortalaması timolol grubunda 0.90 ± 0.08 , betaxolol grubunda 0.94 ± 0.16 ve karteolol grubunda ise 0.86 ± 0.19 olarak bulunmuştur (Grafik 3). 3 gruba ait FEV1/FVC parametresi gerçek değerlerinin istatistiki olarak irdelenmesinde bu üç ilaç arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). FEV1/FVC yüzde (%) parametresi ortalamaları timolol grubunda $\% 98.94 \pm 7.84$, betaxolol grubunda $\% 103.01 \pm 11.41$ ve karteolol grubunda ise $\% 101.56 \pm 9.73$ olarak bulundu. FEV1/FVC yüzde (%) parametresi değerleri istatistiki olarak irdelendiğinde üç ilaç arasında anlamlı bir fark elde edilemedi.



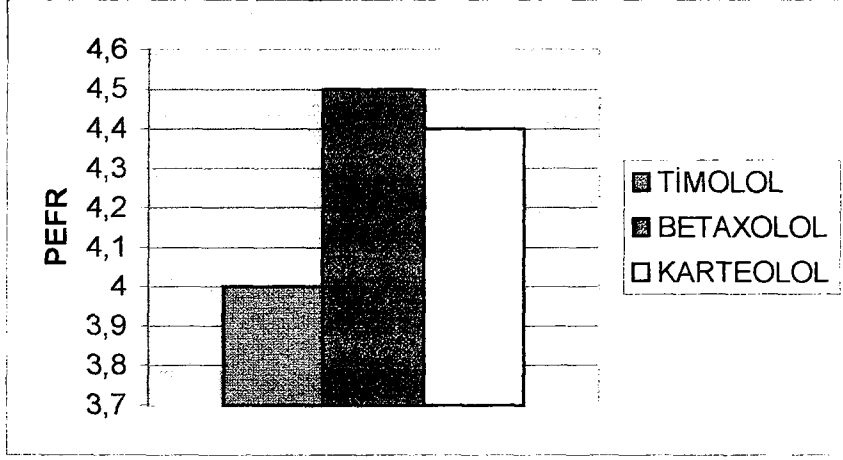
Grafik 3 · Topikal timolol, betaxolol ve karteolol gruplarında elde edilen FEV1/FVC gerçek değerler ortalamaları (Her üç ilaç arasındaki istatistiksel fark anlamsız).

FEF 25-75 parametresi gerçek değerler ortalaması, timolol grubunda 2.52 ± 0.36 lt/sn, betaxolol grubunda 2.97 ± 0.60 lt/sn ve karteolol grubunda ise 2.76 ± 0.55 lt/sn olarak bulundu (Grafik 4). FEF 25-75 parametresi gerçek değerleri Tukey-B testi ile istatistiksel olarak irdelendiğinde, timolol grubu ile betaxolol grubu arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Topikal timolol kullanımı ile karteolol kullanımı arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Topikal betaxolol kullanımı ile karteolol kullanımı arasında da FEF 25-75 parametresi gerçek değerleri bakımından istatistiksel bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). FEF 25-75 yüzde (%) parametresi değerleri ortalaması timolol grubunda $\%80.71 \pm 9.94$, betaxolol grubunda $\%108.71 \pm 18.87$ ve karteolol grubunda ise $\%95.28 \pm 14.69$ olarak bulundu. Bu değerlerin istatistiksel irdelenmesinde topikal timolol ile betaxolol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi ($p < 0.01$). Topikal timolol ile karteolol grupları arasında ve topikal betaxolol ile karteolol grupları arasında ise istatistiksel bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).



Grafik 4: Topikal timolol, betaxolol ve karteolol gruplarında elde edilen FEF 25-75 parametresi gerçek değerleri (Timolol ile betaxolol grupları arasındaki fark $p < 0.05$, timolol ile karteolol grupları arasındaki fark anlamsız, betaxolol ile karteolol grupları arasındaki fark anlamsız).

SFT parametrelerinden PEFr ölçümü gerçek değerleri ortalaması; timolol grubunda 4.09 ± 0.66 lt/sn, betaxolol grubunda 4.52 ± 1.27 lt/sn ve karteolol grubunda ise 4.40 ± 1.19 lt/sn olarak bulundu (Grafik 5). Üç gruba ait PEFr parametresi ölçümü gerçek değerlerinin istatistiki olarak irdelenmesi sonucunda, bu üç ilaç arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). PEFr 5 parametresi değerleri ortalaması timolol grubunda $\% 63.42 \pm 3.64$, betaxolol grubunda $\% 68.85 \pm 9.38$ ve karteolol grubunda ise $\% 65.42 \pm 10.04$ olarak bulunmuştur. Bu değerlerin istatistiki irdelenmesinde de üç ilaç grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0.05$).



Grafik 5 : Topikal timolol, betaxolol ve karteolol gruplarında elde edilen PEFR ölçüm gerçek değerleri (Her üç ilaç arasındaki istatistiksel fark anlamsız)

VI. TARTIŞMA

Günümüzde, glokom tedavisi için geliştirilen ve kullanıma sunulmuş olan topikal beta-blokerler yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli etkileri, kullanım rahatlığı ve etkin göz içi basıncı düşürücü özellikleri tercih nedeni olmaktadır.

Topikal olarak kullanılan beta-blokerler her ne kadar gözde lokal etki ile göz içi basıncını düşürmekte ise de önemli ölçüde sistemik absorpsiyona da uğramakta ve ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada bir hafta süre ile unilateral % 0.5 topikal timolol tedavisini takiben, tedavi edilen gözde %26 oranında göz içi basıncı azalması tespit edilirken, tedavi edilmeyen kontralateral gözde %3 oranında bir göz içi basınç azalması tespit edilmiştir(37). Bu sonuç, topikal timolol kullanımında tedavi edilen gözde lokal etki ile, tedavi edilmeyen kontralateral gözde ise sistemik etki ile göz içi basıncını düşürdüğünü göstermektedir.

Bu sistemik emilim nedeni ile oluşabilecek potansiyel yan etkiler başlıca iki reseptör blokajı ile ilgilidir. Bunlar myokard kontraksiyonu ile ilişkili olan beta-1 reseptörleri ve bronşial düz kasların gevşemesi ile ilişkili beta-2 reseptörleridir. Sonuç olarak pulmoner yan etkiler, bradikardi, hipotansiyon, aritmiler, kalp yetmezliği ve myokardiyal yan etkiler ortaya çıkabilmektedir(24). Atkins ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, egzersiz sırasında kardiyovasküler parametreleri ölçerek topikal beta-bloker kullanımının bu parametreleri olumsuz etkilediğini göstermişlerdir(38). Netland ve arkadaşları glokom hastalığında topikal beta-bloker kullanımının kardiyovasküler yan etkilerini incelemiş ve timolol'ün karteolol'e göre anlamlı olarak daha fazla bradikardiye neden olduğunu bulmuştur(39). Kalp hızı ve ritmindeki değişikliklerin yanısıra, serum lipid profilinde gözlenen değişikliklerin özellikle erişkin hasta grubunda koroner arter hastalığı yönünden risk faktörü olduğu bilinmektedir. Selektif ve non selektif beta adrenerjik reseptör blokerlerinin serum trigliserid ve HDL kolesterol düzeylerini etkilediği bilinmektedir(40).

Glokom tedavisi gören hastaların büyük oranda yaşlı popülasyondan oluştuğu ve bu hastalarda tanısı konulmamış akciğer hastalığı prevalansının yüksek oluşu göz önüne alındığında, bu sistemik emilimin oluşturabileceği potansiyel yan etkilerin önemi daha da artmaktadır. En önemli sistemik yan etkilerden olan ve bizim de çalışma kapsamımızda irdelediğimiz bu yan etkiler özellikle akciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda fatal olabilmektedir(41).

Beta-2 adrenerjik tonus, havayollarının açık kalmasında önemlidir. Beta-2 reseptörlerinde blokaj, pulmoner bronşiollerdeki düz kaslarda kontraksiyona yol açarak bronkospazm ve havayolu obstrüksiyonuna yol açar (21). Bu durum özellikle hastada astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcudiyetinde daha büyük önem taşır. Bu tür hastalarda topikal beta-bloker kullanımı ile hastada, wheezing, dispne ve öksürük ortaya çıkabilmektedir(42).

Timolol maleat, ilk oftalmik beta adrenerjik antagonisttir ve artan göz içi basıncının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Nonselektif reseptör blokaj etkisi nedeniyle ciddi sistemik yan etkiler gösterebilmektedir. Yapılmış olan erken klinik çalışmalarda timololün topikal kullanımında sistemik pulmoner ve kardiyovasküler yan etkilere neden olmadığı bildirilmiş ise de, sonraki yıllarda yapılmış olan çalışmalarda tam tersi sonuçlar elde edilmiştir(21). Van Buskirk, 547 hastadan oluşan çalışmasında timolol kullanan hastaların 1/4' ünde sistemik yan etki oluştuğunu bildirmiştir (43). Bu çalışmada ilaç kullanımı ile bronkokonstrüksiyonun oluşturduğu pulmoner yan etkiler ve ortostatik hipotansiyonun neden olduğu kardiyovasküler sistem yan etkileri bildirilmiştir. 489 hastadan oluşan diğer bir çalışmada ise topikal timolol kullanımına bağlı sistemik yan etki oranı %15.9 olarak bildirilmiştir(44) . Topikal kullanılan timolol maleatın nonselektif reseptör blokajı ekisi ile akciğer fonksiyonlarını bozarak pulmoner yan etkilere neden olduğuna dair daha başka çalışmalar da vardır. Böyle bir çalışma, Bauer ve arkadaşları tarafından yapılmış ve 3 hafta süre ile topikal timolol kullanımının SFT parametrelerinden FEV1 ölçüm değerinde % 20 oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir(45). Bizim çalışmamızda hastaların ilaçsız dönemlerine ait değerler yer almamakla birlikte, timolol grubunda, FEV1 yüzde (%) düzeltilmiş değerlerin % 72 'si olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Bauer'in sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Diggory ve arkadaşları, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 52 glokomlu hastada topikal timolol kullanımının pulmoner fonksiyonlara etkilerini spirometrik yöntemlerle araştırmışlardır(46). Bu etki, FEV1 ve FVC parametrelerindeki değişiklikler ile ortaya konmaya çalışılmış, topikal timolol tedavisinin sonlandırılması ile FEV1 değeri 1.66 liteden 1.85 litreye çıkmış, FVC değeri ise 2.40 litreden 2.64 litreye yükselmiştir. Diggory ve arkadaşları bu çalışma sonucunda topikal timolol kullanımı ile pulmoner fonksiyonlarda reversibl bir baskılanma oluştuğunu, bu durumun özellikle yaşlı ve pulmoner fonksiyonları sınırda olan hastalarda daha fazla bir klinik öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Yaşlı glokomatöz hastalar asemptomatik akciğer hastası olabilmekte ve topikal beta adrenerjik bloker kullanımı ile hastalık semptomatik hale geçerek wheezing, öksürük ve dispne gibi bulgular verebilmektedir. Astım ve kronik bronşit gibi klinik durumlarda ise topikal timolol kullanımı ile hastaların pulmoner fonksiyonlarında daha dramatik bir baskılanma ortaya çıkabilmektedir. Richards ve arkadaşları, astım ve glokom hastası olan 10 kişilik bir çalışma grubunda topikal timolol ve normal kişilerde 13 kez daha az güce sahip olan timolol isomeri L-714,465 kullanımının pulmoner fonksiyonlara etkisini solunum fonksiyon testleri yaparak araştırmışlardır. Araştırmacılar bu çalışmalarının sonucunda gerek timololün ve gerekse isomeri olan L-714,465'in doza bağımlı olarak pulmoner fonksiyonları baskılayarak FEV1 değerinde düşmeye yol açtığını, ancak bu etkinin L-714,465'de dört kez daha az olduğunu bildirmişlerdir(47).

Beta-1 adrenerjik reseptör blokeri olan ve efektif olarak glokom tedavisinde kullanılan betaxolol hidroklorid' in daha az oranda sistemik yan etkilere neden olduğu bildirilmektedir(48). Timolol gibi nonselektif reseptör bloke edici ilaçlar ile bu potansiyel yan etkilerin oranının arttığı, betaxolol kullanımında ise beta-2 reseptör blokajı etkinin elimine edilmesi ile bu yan etki oranının timolol'e göre daha az olduğu bildirilmektedir(49). Hatta tekrarlayan dozlarda 20 mg/kg/gün sistemik betaxolol uygulamasında dahi, hastaların istirahat veya egzersiz sırasında pulmoner fonksiyonlarını etkilemediği iddia edilmektedir(50).

Betaxolol'ün, bu özelliği ile pulmoner fonksiyonları bozuk olan glokom olgularında emniyetle kullanılabilceğini gösteren pekçok çalışma vardır (26,31). Van Buskirk ve arkadaşları, astım ve glokomun birarada olduğu ve daha önce timolol kullanımı ile astmatik semptomlarında alevlenme olan 11 hastada 3 hafta süre ile betaxolol kullanımının pulmoner fonksiyonlara etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar betaxololün pulmoner fonksiyonlara etkisini VC, FVC ve FEV1/FVC parametreleri ile incelemişler ve sonuçta bu parametrelerde anlamlı bir azalma olmadan, bu tür hastalarda emniyetle kullanılabilceğini bildirmişlerdir(51). Bir başka çalışmada Weinreb ve arkadaşları, pulmoner fonksiyonları bozuk olan 101 glokom hastasında betaxolol tedavisi ile ortaya çıkan pulmoner fonksiyon değişikliklerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, tedaviye başlamadan önce % 66.3 olan FEV1/FVC değerini tedaviden 2 hafta sonra % 66.2 tedaviden bir yıl sonra ise % 60.1 olarak bulmuşlar ve topikal betaxolol'ün sistemik yan etkilere neden olmadan iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir(52).

Topikal betaxolol tedavisinin respiratuar fonksiyonları olumsuz etkilemediğine ve pulmoner hastalığı olanlarda emniyetle kullanılabilmesine dair benzer pekçok çalışma olmakla birlikte, tam tersi yayınlar da mevcuttur (53,54). Böyle bir çalışma, Harris ve arkadaşları tarafından 3 tanesi astımlı, 2'si ise asemptomatik 5 olguda bildirilmiştir (53). Bu hastalarda, topikal betaxolol tedavisinin başlanması ile pulmoner fonksiyonlarda aniden bozulma ve wheezing oluştuğu, betaxolol tedavisinin sonlandırılması ile hastaların semptomlarında dramatik bir düzelme olduğu bildirilmiştir. Harris ve arkadaşları, topikal betaxolol tedavisi sırasında dikkatli olunması gerektiği ve iddiaların tersine pulmoner yan etkilere neden olmayacak kadar kardiyoselektif özelliğinin olmadığını bildirmiştir. Betaxolol tedavisi sırasında şiddetli pulmoner yan etkilerin ortaya çıktığına dair bir yayın da Philips tarafından bildirilmiştir (54). Philips, topikal betaxolol tedavisi sırasında şiddetli pulmoner yan etki ile karşılaştığı bir olgusunu tanımlayarak bu ilacın sanıldığı kadar güvenli olmadığını ve klinik kullanımı sırasında dikkatli olunması gerektiğini bildirmiştir.

Topikal uygulanan nonselektif beta-bloker olan karteolol'ü diğer beta-blokerlerden ayıran en önemli özelliği, parsiyel agonist aktivitesidir. Bu özelliği intrensek semptomimetik aktivite olarak da adlandırılır. Karteolol hidroklorid, intrensek semptomimetik aktivitesi ile beta-reseptörlerde hafif bir erken dönem aktivasyonuna neden olmaktadır(4). Teorik olarak ISA, topikal beta-bloker kullanımında görülen potansiyel yan etkilerden korunma sağlamaktadır. Ancak bu durumu destekleyecek kesin veriler henüz mevcut değildir.

Netland ve arkadaşları glokom hastalığında topikal timolol ile topikal karteolol'ün kardiyovasküler yan etkilerini karşılaştırmış ve anlamlı olarak karteolol'ün daha az bradikardiye neden olduğunu bulmuşlardır(39). Netland karteolol'ün bu etkisinin intrensek semptomimetik aktivitesinden kaynaklandığını ve riskli hastalarda timolol'e göre daha güvenli olacağını bildirmiştir. Öte yandan Duff, karteolol'ün % 1 ve % 2 'lik konsantrasyonlarının etkinliğini araştırdığı bir çalışma sırasında 20 hastadan 4'ünde bronkokonstrüksiyonla karşılaşmış ve bu hastalarda karteolol tedavisini kesmek zorunda kalmıştır(55).

Çalışmamızda olduğu gibi topikal uygulanan nonselektif beta-blokerlerin yan etkilerini karşılaştıran çalışmalarda mevcuttur (56,57,58). Wards ve arkadaşları, topikal uygulanan timolol ve betaxolol'ün pulmoner fonksiyonlara etkilerini karşılaştırmışlardır (56). Topikal timolol, betaxolol ve plasebo uygulanan 9 kişilik bir hasta grubunda, SFT ile pulmoner fonksiyonlar incelenmiş; timolol'ün FEV1 ve

FEV1/FVC parametrelerinde anlamlı düşümlere neden olurken betaxolol ve plasebonun etkilemediği gösterilmiştir. Wards ve arkadaşları, çalışma sonucunda timolol' ün pulmoner fonksiyonları belirgin olarak baskıladığını, betaxolol' ün ise plaseboya eşit oranda bir etki gösterdiğini bulmuşlardır. Bu sonuçlar, çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Jeunne ve arkadaşlarının astmatik olgularda topikal timolol, karteolol ve metipronolol kullanımının pulmoner fonksiyonlara etkilerini incelediği çalışmalarında, her üç ilacında aralarında anlamlı bir fark olmadan bronkokonstrüksiyona neden olduğu bildirilmiştir(57). Benzer bir sonuç da Hugues'in yapmış olduğu bir çalışmada elde edilmiştir(58). Hugues, kronik bronşitli glokom hastalarında topikal uygulanan timolol, betaxolol ve karteolol'ün pulmoner fonksiyonlara etkilerini spirometrik yöntemlerle araştırmış ve bu üç ilaç arasında yan etki bakımından anlamlı bir fark bulamamıştır. Gerek bu iki çalışmada, gerekse Richards, Harris ve Buskirk'in çalışmalarında pulmoner hastalığı olan olguların söz konusu oluşu, sonuçlarımızı bu çalışmalarınki ile karşılaştırmamızı imkansız kılmaktadır.

Çalışmamızda nonselektif ve selektif beta-blokerlerin SFT parametrelerinden FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF 25-75 ve PEFR parametrelerine etkisini inceledik. Kullanmış olduğumuz SFT parametrelerinden FVC, FEV1/FVC ve PEFR parametresi gerçek değerlerini istatistiki olarak irdelediğimizde, üç ilaç arasında bu parametrelerde anlamlı bir farklılık bulamadık ($p>0.05$). Topikal timolol kullanan hasta grubunda FEV1 parametresi gerçek değerler ortalaması 1.84 ± 0.23 lt iken betaxolol grubunda 2.06 ± 0.29 lt ve karteolol grubunda ise 2.01 ± 0.14 lt olarak bulunmuştur. Topikal timolol tedavisinden betaxolol'e geçiş ile FEV1 parametresi gerçek değerlerinde 0.22 lt.'lik bir artış, karteolol tedavisine geçişte ise 0.17 lt.'lik bir artış ortaya çıkmıştır. FEV1 parametresi gerçek değerler ortalamalarında bulmuş olduğumuz sonuçlar timololün karteolol ve betaxolole göre FEV1 parametresini istatistiki olarak anlamlı düzeyde daha fazla azalttığını ortaya koymaktadır ($p<0.05$). FVC'de değişiklik olmadan FEV1'in azalması, timololün obstrüktif tipte SFT bozukluğu yarattığı şeklinde yorumlanabilir. Bu yorum, obstrüktif hastalar için daha hassas olan FEF25-75 parametresindeki artış ile desteklenmektedir. FEF 25-75 gerçek değerler ortalaması hastalar timolol kullanırken 2.52 ± 0.36 lt/sn iken, betaxolol'e geçildiğinde 2.97 ± 0.60 lt/sn ve karteolol ile 2.76 ± 0.55 lt/sn olarak bulunmuştur. Timolol tedavisi ile betaxolol tedavisi arasında FEF 25-75 parametresi

gerçek değer ölçümlerinde 0.45 lt/sn'lik bir fark, timolol tedavisi ile karteolol tedavisi arasında ise 0.24 lt/sn'lik bir fark mevcuttur. FEF 25-75 parametresi gerçek değer ölçümlerinin istatistiki olarak irdelenmesinde topikal timolol kullanımı ile betaxolol kullanımı arasında anlamlı farklılık varken ($p<0.05$) timolol ile karteolol kullanımı arasında ise FEF 25-75 parametresi bakımından anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Betaxolol kullanımı ile karteolol kullanımı arasında da FEF 25-75 parametresi bakımından istatistiki anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

Bu sonuçlara göre, topikal kullanılan timolol, nonselektif özelliği nedeni ile solunum sistemi patolojisi olmayan bireylerde FEV1 ve FEF 25-75 parametrelerinde anlamlı düşüölere neden olarak pulmoner fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Betaxolol ise, kardiyoselektif özelliği, yani primer olarak beta-1 reseptörlerini etkilemesi nedeni ile bu üç ilaç arasında FEV1 ve FEF 25-75 parametrelerini dolayısı ile pulmoner fonksiyonları en az etkileyen ilaçtır. Topikal timolol ve betaxolol tedavisi ile ilgili bulunduğumuz bu sonuçlar daha önce yapılmıö olan çalıömaların sonuçları ile uyumludur(45,46,48,51,52,56). Elde ettiğimiz FEV1 ölçüm ortalamalarına göre karteolol, solunum fonksiyonlarını timololden istatistiki olarak anlamlı derecede daha az etkilemekle birlikte ($p<0.05$), FEF 25-75 ölçümlerinde anlamlı farklılık elde edilememiötir ($p>0.05$). Burada karteolol'ün ISA özelliğinin olması veya hidrofilik yapısı nedeni ile daha az sistemik penetrasyon göstermesi gibi avantajlarının etkili olduğu düşünölebilirse de , nonselektif bir beta-bloker olduğu da unutulmamalıdır. Nitekim FEF 25-75 ölçüm sonuçlarının anlamlı çıkmaması, ISA özelliğinin kardiyoselektif özelliğe göre bir üstünlük taşımadığını düşöndürmektedir. Karteolol ile ilgili bulunduğumuz bu sonuç, Netland'ın çalıöması ile uyumlu olmakla birlikte, Duff'un çalıömasını da destekler niteliktedir(39,55). Topikal karteolol kullanımının neden olabileceği solunum sistemi yan etkilerinin ortaya konabilmesi için daha fazla klinik çalıömalar gerekmele birlikte, betaxolol kadar güvenli olmadığı görünmektedir. Ancak bu çalıömada, hastaların sürekli ilaç kullanma zorunlulukları nedeni ile kontrol dönemi oluşturulamadığı unutulmamalıdır. Dolayısı ile betaxolol ve karteolol'ün solunum fonksiyonlarını nasıl etkiledikleri konusunda en azından bu çalıömayla fikir sahibi olmak zordur.

Sonuç olarak solunum fonksiyonları sınırda olan bir hastada en azından bu üç ilaç arasından bir seçim yapılması söz konusu olduğunda timololün seçilmemesi gerektiği açıktır. Belirgin pulmoner hastalığı olan olgularda, literatür bilgilerinin de göz önüne alınmasıyla beta-blokerlerden tümöyle uzak durulmasında yarar vardır.

VII. ÖZET

Çeşitli glokom olgularında göz içi basıncını kontrol etmek için kullanılan beta-bloker ilaçların burun mukozasından emilimi ile pulmoner yan etkiler de dahil olmak üzere çeşitli sistemik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu çalışmada topikal olarak kullanılan timolol, betaxolol ve karteololün pulmoner fonksiyonlara etkileri solunum fonksiyon testleri (SFT) ile araştırıldı.

Bu amaçla PAAG tanısı ile halen topikal beta-bloker kullanan 20 kişilik bir çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubu oluşturulurken anamnezlerinde kronik astım ve obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, akciğer fonksiyonlarını etkileyebilecek ilaç kullananlar ve sigara içenler çalışma kapsamına dahil edilmedi. Çalışma grubundaki hastalara 1 ay süre ile topikal % 0.5 timolol tedavisi uygulandıktan sonra SFT yapılarak kaydedildi. Daha sonra glokom biriminde göz muayenesi yapılarak ilacı değiştirildi ve topikal % 0.5 betaxolol tedavisine geçildi. Bir ay sonra spirometrik testler tekrarlanarak kaydedildi. Hasta glokom biriminde değerlendirilerek çalışma grubunda uygulanan son ilaç olan % 1' lik karteolol tedavisine geçildi. bir aylık karteolol tedavisini takiben spirometrik testler yinelendi.

FVC, FEV1/FVC ve PEFr ölçüm değerlerinin istatistiki olarak irdelenmesinde üç ilaç arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Topikal timolol uygulanan hasta grubunda FEV1 parametresi gerçek değerler ortalaması 1.84 ± 0.23 lt. iken betaxolol grubunda 2.06 ± 0.29 lt. ve karteolol grubunda ise 2.01 ± 0.14 lt. olarak bulunmuştur. FEV1 parametresinde topikal timolol uygulananı ile betaxolol uygulananı arasında istatistiki olarak anlamlı fark elde edildi ($p<0.05$). Benzer şekilde topikal timolol kullanımı ile karteolol kullanımı arasında da FEV1 parametresine göre istatistiki olarak anlamlı fark elde edildi ($p<0.05$). Topikal betaxolol kullanımı ile karteolol kullanımı arasında FEV1 parametresi bakımından istatistiki bir fark görülemedi ($p>0.05$). FEF 25-75 parametresi gerçek değerler ortalaması timolol grubunda 2.52 ± 0.36 lt/sn iken betaxolol grubunda 2.97 ± 0.60 lt/sn ve karteolol grubunda ise 2.76 ± 0.55 lt/sn olarak bulunmuştur. FEF 25-75 parametresi bakımından timolol grubu ile betaxolol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0.05$). Timolol grubu ile karteolol grubu arasında ise istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Topikal betaxolol kullanımı ile karteolol kullanımı arasında da FEF 25-75 parametresi bakımından istatistiki bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Bu çalışmanın sonucu, SFT'nin gayet hassas bir parametresi olan FEF 25-75' in timolol ile betaxolol arasındaki farkına indirgenebilir. Buna göre glokom hastalığında topikal olarak kullanılan beta blokerlerden timolol, diğer iki ilaç olan karteolol ve betaxolole göre daha fazla pulmoner sistem yan etkisine sahiptir. Betaxolol ve karteololün pulmoner sistem yan etkileri timolole göre daha azdır. Bunda betaxololün kardiyoselektif özelliğinin, karteololün ise ISA özelliğinin önem taşıdığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, solunum fonksiyonları sınırda olan bir hastada; en azından bu üç ilaç arasından bir seçim yapmak gerektiğinde, timololün seçilmemesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Belirgin pulmoner hastalığı olan olgularda, literatür bilgilerinin de göz önüne alınmasıyla beta-blokerlerden tümüyle uzak durulmasında yarar vardır.



VIII. KAYNAKLAR:

- 1-Wilson MR, Martone JF. Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. In : Ritch R, Shields MB, Krupin T editors. The Glaucomas. Mosby. 1996. Chapter : 35 ; 753-756
- 2-Fuchs J, Nissen KR, Goldschmidt E . Glaucoma blindness in Denmark. Acta Ophthalmol. 1992 ; 70 : 73-77
- 3.Erbakan G . Koruyucu Oftalmoloji. Stephen JH Miller. Parson's göz hastalıkları. Atlas kitapçılık tic.ltd.şti. 1989; 401-402
- 4- Kayaalp O.S . Tıbbi Farmakoloji. Feryal matbaacılık ltd.şti. 1990 ; 48 : 1289-1315
- 5- Novack GD . Review: Beta-blockers since timolol. Surv Ophthalmol.1987 ; 31 : 307-315
- 6- Acott Ted S. Biochemistry of Aqueous humor outflow. In : Kaufman PL, Mittag TW, editors. Glaucoma 1994. Mosby. section.IV ; 8.34-36
- 7- Shields MB, Ritch R, Krupin T. Classification of the glaucomas. In : Ritch R, Shields MB, Krupin T editors. The Glaucomas. Mosby. 1996. Chapter 32 : 717-725
- 8-Wilensky Jacob T. Epidemiology of open-angle glaucoma. In : Kaufman PL, Mittag TW , editor. Glaucoma 1994. Mosby .section III. ; 8.29-33
- 9- Beck RW, Messner DK, Musch DC . Is there a racial difference in physiologic cup size ? . Ophthalmology 1985 ; 92 : 873-876
- 10- Henry JC, Krupin T, Schmitt M . Long-term follow-up of pseudoexfoliation and the development of elevated intraocular pressure. Ophthalmology 1987 ; 94 : 545-552
- 11- Kanski JJ . Clinical Ophthalmology. 3. ed. Butterworth-Heinemann Ltd. 1994 ; 8 : 233-279
- 12- Nilson Siv FE, Anders B. Physiology and neurophysiology of aqueous humor inflow and outflow. In : Kaufman FL, Mittag TW editors. Glaucoma 1994. Mosby. Section II. ; 1.23-29
- 13- Caprioli J. The ciliary epithelia and aqueous humor. In Williams MH editor. Adler's physiology of the eye. 1992.Mosby. Chapter 7 : 228-47
- 14- Maren TH . Biochemistry of aqueous humor inflow. In : Kaufman FL, Mittag TW editors. Glaucoma 1994. Mosby. Section III ; 1.41-44

- 15- Nilson Siv FE, Anders B. Physiology and neurophysiology of aqueous humor inflow and outflow. In : Kaufman FL, Mittag TW editors. Glaucoma 1994. Mosby. section I ; 1.30-32
- 16- William MH. Intraocular pressure. In :Williams MH editor. Adler's physiology of the eye. 1992 . Mosby. Chapter 8 ; 248-67
- 17- Wax MB, Molinoff PB, Alvarado J, Polansnsky J . Characterization of beta-adrenergic receptors in cultured human trabecular cells and in human trabecular meshwork. Invest Oph Visc Sci. 1989 ; 30 : 51-57
- 18- Anderson DR, Qigley HA. The optic nerve. In : Williams MH ediror. Adler's physiology of the eye 1992. Mosby. Chapter 20 ; 616-640
- 19- Varma R, Minckler DS : Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve. In : Ritch R, Schields MB, Krupin T, editors. The Glaucomas. Mosby. 1996. Chapter : 7 ; 161-168
- 20- Van Buskirk ME, Cioffi AG. Predicted outcome from hypotensive therapy for glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1993 ; 116 : 636-640
- 21- Juzych M, Zimmerman T, Robin A.L. Update on adrenergic agents in glaucoma therapy. Ophthalmology Clinics Of North America. 1997; vol.10-3 : 309-325
- 22- Kass M, Albert DM. . Topical timolol administration reduces the incidence of glaucomatous damage in ocular hypertensive individuals: a randomized, double-masked, long-term clinical trial. Arch Ophthalmol.1989 ; 107 : 1590-1601
- 23 -Zimmerman TJ , Kass MA,Yablonski ME . Timolol maleate : Efficacy and safety. Arch Ophthalmol. 1979 ; 97: 656-661
- 24- Letchinger SL, FrohlichsteinD, Geisser DK . Can the concentration of timolol or the fruquency of its administration be reduced ? .Ophthalmology 1993 ; 100 : 1259-1266
- 25- Herreras JM, Pastor JC, Calonge M . Ocular surface alteration after long-term teatment with an antiglaucomatous drug. Ophthalmology 1992 ; 99 : 1082-86
- 26-Berry DP, Van Buskirk EM, Shields MB . Betaxolol and timolol : A comparison of efficacy and side effects. Arch Ophthalmol. 1984 ; 102 :42-48
- 27-Van Buskirk EM, Fraunfelder FT Ocular beta-blockers and systemic effects. Am J Ophthalmol. 1984 ; 98 : 623-25
- 28-Long DA, Johns GE, Mullen RS Levabunolol and betaxolol : A double masked controlled comparison of efficacy and safety in patients with elevated intraocular pressure. Ophthalmology 1988 ; 95 : 735-42

- 29-Taşındı E, Talu H . Differential effect of betaxolol and timolol on the progression of glaucomatous visual field loss. *Glaucoma* 1996 ; 235-238
- 30- Kaiser H, Flammer J, Stümpfig D . Longterm visual field follow-up of glaucoma patients treated with beta-blockers. *Survey of Ophthalmol.* 1994 ; 38 : 156-160
- 31-Schoene RB, Abuan T, Ward RL . Effects of topical betaxolol, timolol and placebo on pulmonary function in astmatic bronchitis. *Am J Ophthalmol.* 1984 ; 97 : 86-94
- 32-Duff GR . A double masked cross-over study comparing the effects of carteolol %1 and %2 on intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.(Copenh)* 1987 ; 65 : 618-25
- 33- Karabıyıkoglu G . Solunum fonksiyon testleri el kitabı. Esen ofset / İstanbul. 2. Baskı 1998
- 34-Şahin A . Pulmoner fonksiyon testleri. *Solunum Hastalıkları*. Editör: İzzettin Barış. Nehir reklamcılık & matbaacılık ltd. şti. 2. Baskı 1995. Syf : 65-73
- 35-Terry Des Jardins. Clinical manifestations of respiratory disease. *Year Book Medical Publishers Inc.* 1984. Chicago. Chapter 1 : 23.
- 36- Ergün M. SPSS for Windows. Ocak yayınları. Ankara. 1995 ; 124-85
- 37- Martin DX, Rabineau P . Intraocular pressure effects of timolol after unilateral instillation. *Ophthalmology* 1988 ; 95: 12 ; 1620-1623
- 38- Atkins JM, Pugh BR, Timewell RM. Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise. *Am J Ophthalmol.* 1985 ; 99 : 173-175
- 39- Netland PA, Weiss HS, Steward WC Cohen JS . Cardiovascular effects of topical carteolol hydrochloride and timolol maleate in patients with ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1997; 123 : 465-477
- 40- Coleman AL, Diehl C, Jampel HD. Topical timolol decreases plasma high-density lipoprotein cholesterol level. *Arch Ophthalmol.* 1990 ; 108 : 1260-1263
- 41- Van Buskirk EM, Fraunfelder FT . Ocular beta-blockers and systemic effects. *Am J Ophthalmol.* 1990 ; 98 : 623-628
- 42- Sing Kuldev, Zimmerman TJ . Update on the status of topical beta blockers in the treatment of glaucoma. *Ophthalmology Clinics of North America.* 1995; Vol. 8-2 : 295-302
- 43- Van Buskirk EM . Adverse reaction from timolol administration. *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 447-450
- 44- Wilson RP, Spaeth GL, Poryzees E . The place of timolol in the practice of ophthalmology. *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 451-57

- 45- Bauer KG, Ferber FB, Distlerath LM, Lippa EA . Assesment of bronchial effects following topical administration of butylamino-phenoxy-propanol-acetate, on oculoselective beta-adrenoceptor blocker in asthmatic subjects. Br J Clin.Pharmac. 1992 ; 34 : 122-129
- 46- Diggory P, Heyworth P, Chau G, McKeinze S, Sharma A . Improved lung function tests on changing from topical timolol : Non-selective beta-blockade impairs lung function tests in elderly patients. Eye 1993 ; 7 : 661-663
- 47- Richards R, Tatterfields E . Comparison of the airway response to eye drops of timolol and its isomer L-714,465 in asthmatic subjects. Br J Clin Pharmac. 1987 ; 24 : 485-491
- 48- Stewart RH, Kimbrough RL, Ward RL . Betaxolol vs timolol. A six-month double-blind comparison. Arch Ophthalmol. 1986 ; 104 : 46-48
- 49- Berry DP, Van Buskirk EM, Schields B . Betaxolol and timolol . Acomparision of efficacy and side effects. Arch Ophthalmol. 1984 ; 102 . 42-45
- 50- Guidicelli JP, Chauvin M, Thuillez C . Beta-adrenoceptorblocking effects and pharmacokinetics of betaxolol. Br J Clin. Pharmacol. 1980 ; 10 : 41-49
- 51- Van Buskirk EM, Weinreb RN, Berry DP, Jacqueline S . Betaxolol in patients with glaucoma and asthma. Am J Ophthalmol. 1986 ; 101 : 531-534
- 52- Weinreb RN, Van Buskirk EM, Cherniack R, Drake M . Long-term betaxolol therapy in glaucoma patients with pulmonery disease. Am J Ophthalmol. 1988 ; 106 : 162-167
- 53- Harris SL, Greenstein SH, Bloom AF . Respiratory difficulties with betaxolol. (Letters to the journal) Am J Ophthalmol. 1987 ; 102 : 274
- 54- Philips RC, Aliance O . Betaxolol and restrictive airway disease. Arch Ophthalmol. 1987 ; 105 : 1172
- 55- Duff GR . A double-masked crossover study comparing the effects of carteolol %1 and %2 on intra-ocular pressure. Acta Ophthalmologica. 1987 ; 65 : 618-621
- 56-Ward RL, Beasley HC . Effects of topical betaxolol, timolol and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitis. Am J Ophthalmol. 1984 ; 97 : 86-92
- 57- Jeunne CL, Hugues FC, Dufier JL . Bronchial and cardiovascular effects of ocular topical B-antagonists in asthmatic subjects : Comparison of timolol, carteolol, and metipranolol. J Clin Pharmacol ; 1989 : 97-101
- 58- Hugues FC, Matte JC, Jeunne LE, Salem A . Effects of beta-adrenoceptors blocking eye drops in patients with chronic bronchitis. Therapie 1992 ; 47 : 211-215