

Primer Açık Açılı Glokomda Değişik Beta Blokerlerin Göz İçi Basıncına Etkinliğinin Karşılaştırılması

Gülten Manav Ay (*), Belgin İzgi (**), Gülçin Türker (***)

ÖZET

Amaç: β -blokerlerden, timolol maleat, levobunolol, befunolol, betaxololün % 0.5'lik, carteololün %1'lik konsantrasyonlarındaki lokal solüsyonların glokomlu hastalarda göz içi basıncı düşüşüne etkinliklerini incelemek ve karşılaştırmak amacı ile 85 kadın, 59 erkek olmak üzere toplam 144 olgunun 275 gözü çalışma kapsamına alındı.

Gereç ve Yöntem: Göz içi basınçları tedavi öncesi ölçüldükten sonra, β -blokerler günde iki kez olmak üzere lokal olarak kullanıldı. GİB ilaç kullanıldıktan sonraki 2. 4. 6. 12. saatler ve 1. 2. 4. 6. ve 12. haftalarda ölçülerek basınçlardaki düşmeler istatistiksel olarak değerlendirildi ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular ve Sonuç: Timolol maleatın, levobunolol, befunolol, betaxolol ve carteololden ileri derecede anlamlı olarak göz içi basıncını düşürdüğü saptandı ($P < 0.001$). Diğer β -blokerler kendi aralarında karşılaştırıldıklarında betaxololün, levobunolol ve carteololden anlamlı olarak göz içi basıncını düşürdüğü ($P < 0.05$), befunolol ile aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($P > 0.05$). Befunololün, levobunolol ve carteololle karşılaştırılmasıyla ve levobunololün carteololle karşılaştırılması sonucunda, göz içi basıncı azalması yönünden aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P > 0.05$).

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, timolol maleat, levobunolol, befunolol, betaxolol, carteolol.

SUMMARY

Comparison of Various Beta Blockers on Intraocular Pressure During the Primer Open-Angle Glaucoma

Purpose: This study was performed to analyze the intraocular pressure lowering effect of various beta blocking agents including timolol maleat 0.5%, levobunolol 0.5%, befunolol 0.5%, betaxolol 0.5% and carteolol 1% in 275 glaucomatous eyes of 144 patients, 85 being female and 57 being male.

Material and Method: After baseline 108 measurements were recorded topical beta blocking agents were administered twice daily. Intraocular pressure measurement were recorded 2. 4. 6. 12 hours after the first instillation and in weeks 1. 2. 4. 6 and 12. The decrease in intraocular pressure was compared and analysed statistically.

Findings and Results: Our results revealed statistically significant superior intraocular pressure lowering effect of timolol maleat over levobunolol, befunolol, betaxolol and carteolol

(*) Kocaeli Üniversitesi. Kocaeli Tıp Fakültesi. Göz Hast. AD., Doç. Dr.
(**) İstanbul Üniversitesi. İstanbul Tıp Fakültesi. Göz Hast. AD., Doç. Dr.
(***) İstanbul Üniversitesi. İstanbul Tıp Fakültesi. Göz Hast. AD., Prof. Dr.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 11.01.1999
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 06.07.1999
Kabul Tarihi: 10.09.1999

($P < 0.001$). When the rest of the beta blocking agents were compared, betaxolol was found to have statistically significant intraocular pressure lowering effect over levobunolol and carteolol ($P < 0.05$), but no significant effect over befunolol ($p > 0.05$). There was no significant difference when befunolol, levobunolol and carteolol were compared and when levobunolol and carteolol were compared ($P > 0.05$).

Key Words: Primer open-angle glaucoma, timolol maleat, levobunolol, befunolol, betaxolol, carteolol.

GİRİŞ

Primer açık açılı glokom (PAAG), göz içi basıncı (GİB) yüksekliği, optik sinir başında çukurlaşma ve görme alanı kaybı ile birlikte olan ilerleyici bir optik nöropatidir. GİB, ön kamara sıvısının trabeküler ağ içinden dışa akımına olan bir engel nedeniyle yükselir. Tedavinin amacı, GİB'nin glokomun sebep olduğu hasarın durdurulduğu daha düşük düzeylere indirmektir (1,2).

β -blokerlerin geliştirilmesi günümüzde glokom tedavisine yeni ve etkin bir boyut katmıştır. Günümüzde dünyanın çoğu ülkesinde lokal β -blokerler PAAG ve glokomun bir çok şekillerinde en sık kullanılan ilaçlar olmuşlardır. β -blokerler ön kamara sıvısını yapımını azaltarak GİB'nı düşürürler. Dışa akım kolaylığına etkileri yoktur ve uzun süre kullanımlarında etkin bir şekilde GİB kontrolü sağlarlar (1,2,3,4,5,6,7).

β -blokerler lokal kullanımlarında, GİB düşürücü etkilerinin yanı sıra sistemik dolaşıma katılarak istenmeyen bazı lokal ve sistemik yan etkilere yol açabilmektedirler. Bu yan etkileri minimal düzeye indirmek amacıyla çeşitli β -blokerler üretilmiştir. Bunlardan timolol maleat 1978 de oftalmolojide kullanım alanına girmiş olup, β -blokerlerin prototipidir. Non-selektif bir β -bloker olan timolol normal ve glokomlu gözlerde görme keskinliği, pupilla çapı ve uyum değişiklikleri yapmadan etkin ve anlamlı bir şekilde ön kamara sıvısı yapımını azaltarak GİB'nı düşürür. Ciddi akciğer ve kalp-damar sistemi hastalarında dikkatli kullanılmalıdır (1,8,9,10).

Levobunolol HCl ve befunolol HCl de non-selektif β -blokerlerdir. Etkinlikleri ve emniyetleri timolole benzer. Bunlardan levobunololün GİB'nı timolole oranla daha uzun süre kontrol altına aldığı ileri sürülerek günde bir kez kullanılabileceği bildirilmiştir (5,6,7,10,11,12,13).

Betaxolol HCl 1980 yılında klinik kullanım alanına girmiştir. Selektif bir β -bloker olup, diğer β -blokerler gibi ön kamara sıvısı yapımını azaltarak GİB'nı düşürür. Lokal kullanımında, kalp hızında ve sistemik kan basıncında düşme oluşturmaz. Betaxolol β -1 selektif olduğundan, özellikle tkayıcı akciğer hastalarında geniş bir

kullanım alanı bulmuştur. Ayrıca betaxololün β -1 selektif etkisinden dolayı optik sinir başı perfüzyon basıncı üzerinde olumlu etkileri olup uzun süreli tedavide görme alanında ilerleyici kayıpların gelişmesini önlediği bildirilmektedir (1,2,4,12,14,15,16).

Carteolol de PAAG ve oküler hipertansiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer β -blokerlerde olduğu gibi ön kamara sıvısı yapımını azaltarak GİB'nı düşürür. Yapılan bir çok klinik çalışmada carteololün lokal uygulanmasından sonra kalp-damar ve solunum sisteminde daha az yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir (12,17,18,19).

Çalışmamız günümüzde kullanılan β -blokerlerden timolol maleat, levobunolol, befunolol, betaxololün % 0.5'lik, carteololün % 1'lik konsantrasyonlarındaki lokal solüsyonlarının glokomlu hastalarda GİB'ı düşüşüne etkinliklerini incelemek ve karşılaştırmak amacı ile düzenlenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı glokom biriminde izlenen ve GİB ilaçsız 22 mmHg ve üzerinde olup, optik sinir başı bozukluğu ve / veya görme alanı bozukluğu olan, açık açılı, GİB artışı ikinci bir nedene bağlı olmayan olgular alındı. Daha önce göz içi cerrahi girişi mi veya laser trabeküloplasti uygulanmış olgular ve kornealarında aplanasyon tonometrisi kullanımını engelleyecek patolojisi bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya 85 kadın, 59 erkek toplam 144 hastanın 275 gözü alındı. Olgular beş gruba ayrılarak incelendi. Olguların özgeçmişleri ve görme keskinlikleri alındı. Biyomikroskopik ve gonyoskopik muayeneleri yapılarak GİB ları ölçüldü. Göz dibi incelenerek optik sinir başı değerlendirildi ve bilgisayarlı görme alanı muayenesi yapıldı. Olgulara çalışma ilaçları verilmeden önce, aldıkları ilaçlardan pilokarsol için üç gün, epinefrin ve diğer β -blokerler için iki hafta, karbonik anhidraz inhibitörleri için bir hafta beklenildikten sonra, ilaçlar sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez uygulandı. Olgular çift kör yöntemi ile incelendi.

GİB, başlangıç ölçümünden sonra ilaç damlatılmasını takiben 2. 4. 6. 12. saatler ve 1. 2. 4. 6. 12. haftalarda ölçüldü. Çalışma sırasında ilaca bağlı yan etki görülen veya arka arkaya yapılan iki kontrolde GİB kontrol altına alınamayan ağır görme alanı kaybı olan olgular çalışmadan çıkarıldı. β -blokerler, GİB'ni düşürücü etkinlikleri yönünden kendi aralarında ve birbirleriyle karşılaştırılarak tek yönlü varyans analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan ve kullanılan ilaçlara göre gruplandırılan olguların sayısı, cins ve yaş ortalamaları

Tablo 1'de görülmektedir. Timolol maleat grubunda 38 olgunu 72 gözü, levobunolol grubunda 20 hastanın 40 gözü, befunolol grubunda 29 hastanın 58 gözü, betaxolol grubunda 37 hastanın 71 gözü, carteolol grubunda ise 20 hastanın 34 gözü çalışma kapsamına alındı. Beş grubun ilaç kullanımı öncesi ve sonrası ölçülen GİB ortalamaları ve tedavi öncesine göre GİB düşme farkları Tablo 2 ve 3'de görülmektedir.

Timolol maleat, levobunolol, befunolol, betaxolol ve carteololün ilaç damlatılmadan önceki GİB ortalamaları

ile sonraki 2. 4. 6. 12. saatler ve 1. 2. 4. 6. 12. haftalarda GİB'lerinde anlamlı düşmeler saptandı. Bu sonuçlar şekil 1'deki grafikte görülmektedir.

Gruplar zaman sürecinde GİB düşürmesi yönünden istatistiksel olarak birbirleriyle karşılaştırıldığında, timolol maleatın GİB düşürücü etkisi levobunolol, befunolol, betaxolol ve carteololden ileri derecede anlamlı bulundu ($P < 0.001$). Bu etki betaxolol, levobunolol ve carteolol etkinlikleri ile karşılaştırıldığında GİB'ndeki düşüşün istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu gözlemlendi ($P < 0.05$). Betaxolol ile befunolol, befunolol ile levobunolol, befunolol ile carteolol ve carteolol ile levobunololün GİB düşürücü etkileri yönünden aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

PAAG tedavisinde ana amaç en az lokal ve sistemik yan etkilere yol açarak görme fonksiyonlarını korumaktır. β -blokerlerin saatler ve haftalar içinde lokal kullanımının GİB'ni düşürücü etkisini inceleyen çalışmalarda bu ilaçların kullanım öncesine göre istatistiksel yönden anlamlı ve etkin bir şekilde GİB'ni düşürdüğü, saatler ve

Tablo 1. Hasta gruplarının cinsiyetlerine ve yaş ortalamalarına göre dağılımı

DROG	OLGU	GÖZ	KADIN	ERKEK	YAŞ ORT. (YIL)
Timolol (%0.5)	38	72	18	20	59.7±9.9
Levobunolol (%0.5)	20	40	14	6	59.6±9.1
Befunolol (%0.5)	29	58	22	7	56.4±8.0
Betaxolol (%0.5)	27	71	18	19	57.0±10.8
Carteolol (%1)	20	34	13	7	58.6±11.2

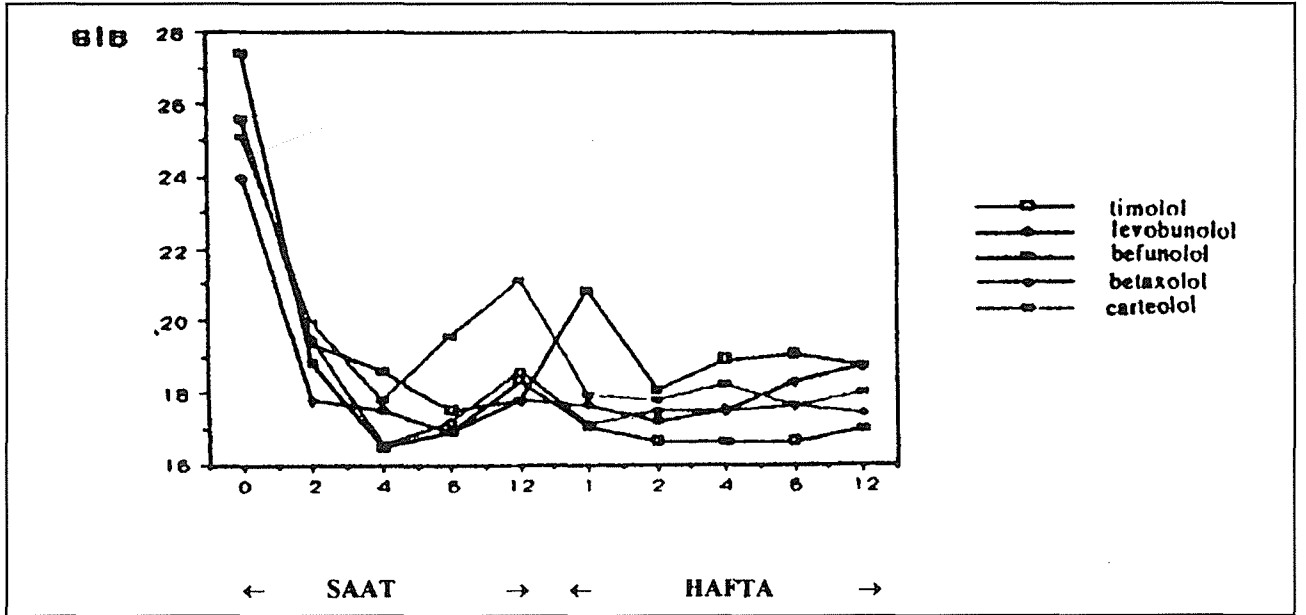
Tablo 2. Hasta gruplarının ilaç kullanım öncesi ve sonrası ölçülen GİB ortalamaları

	TİMOLOL GİB±SD	LEVOBUNOLOL GİB±SD	BEFUNOLOL GİB±SD	BETAXOLOL GİB±SD	CARTEOLOL GİB±SD
Ted. Öncesi	27.41±2.14	23.94±2.56	25.6±6.78	25.49±4.30	25.08±4.37
2. saat	18.85±2.11	17.76±3.21	19.39±4.52	19.48±3.99	19.97±3.44
4. saat	16.52±1.97	17.56±3.17	18.60±4.34	16.56±3.17	17.82±3.32
6. saat	16.90±1.80	16.94±3.59	17.52±3.23	17.20±2.94	19.55±3.33
12. saat	18.37±1.84	17.76±3.43	17.78±3.21	18.59±3.06	21.11±3.78
1. hafta	17.08±1.28	17.70±3.01	20.80±4.90	17.14±2.54	17.96±2.04
2. hafta	16.67±1.40	17.25±4.55	18.12±5.56	17.50±2.83	17.78±2.13
4. hafta	16.61±1.62	17.47±3.72	18.95±4.16	17.52±2.31	18.25±2.59
6. hafta	16.67±1.48	18.29±3.34	19.08±4.36	17.64±2.66	17.64±2.59
12. hafta	17.02±1.35	18.75±3.99	18.75±3.99	17.44±2.40	18.03±2.33

Tablo 3. Hasta gruplarının ilaç kullanım öncesi ile sonraki değişik zamanlar arasındaki GİB farkları

	TİMOLOL Fark±SD	LEVOBUNOLOL Fark±SD	BEFUNOLOL Fark±SD	BETAXOLOL Fark±SD	CARTEOLOL Fark±SD
2. saat	8.56±0.03	6.18±0.65	6.21±2.26	6.01±0.31	5.11±2.59
4. saat	10.89±0.17	6.38±0.61	7.00±2.44	8.93±1.13	7.26±3.12
6. saat	10.51±0.34	7.00±0.31	8.08±3.55	8.29±1.36	5.52±3.03
12. saat	9.04±0.30	6.18±0.87	7.82±3.57	6.90±1.24	3.97±1.97
1. hafta	10.33±0.86	6.24±0.45	4.80±1.88	8.35±1.76	5.67±1.92
2. hafta	10.74±0.74	6.69±1.99	7.48±1.12	7.79±1.47	5.85±1.67
4. hafta	10.80±0.52	6.47±1.16	6.65±2.62	7.97±1.99	5.39±1.83
6. hafta	10.74±0.66	5.65±0.78	6.52±2.43	7.85±1.64	6.00±2.29
12. hafta	10.39±0.61	5.19±1.43	6.85±2.79	8.05±1.90	5.60±1.73

Şekil 1. Değişik β-blokerlerin farklı saat ve haftalardaki göz içi basıncına olan etkileri ve birbirleriyle karşılaştırılması



haftalar boyunca da kontrol altına aldığı bildirilmiştir (1, 3,4,5,6,7,10,12,16,20,21,22,23).

PAAG'lu olgularda %0.5 lik timolol maleatın GİB değişimini inceleyen çalışmalarda ilacın GİB düşürücü etkisinin 15. dakikada başladığı 2. ve 4. saatlerde en yüksek düşürücü değerine ulaştığı ve 12 saat boyunca devam ettiği ve haftalar boyunca klinik olarak etkin bir şekilde kontrol altına aldığı bildirilmiştir (5,10,21,22, 23,24,25,26,27).

Çalışmamızda, timolol grubunda 72 gözde tüm zamanlarda kullanım öncesine göre istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı ve klinik etkinlikte GİB düşmesi gözlemledik. En fazla düşme 4. saat ve 4. haftada idi (Tablo

2). Çalışma sonuçlarımız tüm kaynak çalışmalarına genel bir uygunluk göstermekte olup, en fazla GİB düşmesinin 4. saatte gözlenmesi yönünden Zimmerman ve ark (26) çalışmasıyla uygunluk göstermektedir.

Levobunololün GİB'nı düşürmede etkin bir ilaç olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır. Bazı yayınlarda bu ilacın lokal kullanımının GİB düşürücü etkisi timololle karşılaştırıldığında iki ilaç arasında anlamlı fark bulunamamıştır (5,6,7).

Çalışmamızda levobunolol grubundaki 40 gözde saatler içinde günlük ve haftalık GİB değişimlerini incelediğimizde, tüm zamanlarda anlamlı GİB düşmeleri gözlemledik. Ancak çalışmamızda timolol maleat grubundaki GİB düşüşü levobunololle karşılaştırıldığında, ti-

Tablo 4. -blokerlerin göz içi basıncını düşürmesi yönünden istatistiksel olarak karşılaştırılması

GRUPLAR	P DEĞERİ
Timolol - Levobunolol	< 0.001
Timolol - Befunolol	< 0.001
Timolol - Betaxolol	< 0.001
Timolol - Carteolol	< 0.001
Betaxolol - Levobunolol	< 0.05
Betaxolol - Carteolol	< 0.05
Betaxolol - Befunolol	> 0.05
Befunolol - Levobunolol	> 0.05
Befunolol - Carteolol	> 0.05
Levobunolol - Carteolol	> 0.05

P<0.001 istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı

P<0.05 istatistiksel yönden anlamlı

P>0.05 istatistiksel yönden anlamsız

molol maleatın ileri derecede anlamlı bir oranda GİB'nı düşürdüğü gözlemlendi (P < 0.001) (Tablo 2, 3, 4).

Befunololün maksimal GİB düşürücü etkisinin lokal damlatılmasından 3-5 saat sonra başladığı ve 8-13 saat devam ettiği bildirilmiştir (11, 27).

Çalışmamızda befunolol grubundaki 58 gözde GİB düşmesinin 2. 6. 12. saatlerde ve 4. 6. ve 12. haftalarda çok ileri derecede anlamlı (P < 0.001), 1. hafta sonunda ise ileri derecede anlamlı (P < 0.05) olduğu gözlemlendi (Tablo 2, 3, 4).

Timolol maleat etkinliği bu iki ilaç etkinlikleri ile karşılaştırıldığında ise timololün, levobunolol ve befunololden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak GİB nı düşürdüğü görüldü (P < 0.001) (Tablo 4).

PAAG'lu olgularda %0.5 lik betaxololün damlatılmasından sonra saat, gün ve haftalık GİB değişimini inceleyen çalışmalar yeterince doyurucu sayı ve içerikte olmamakla birlikte, damlatıldıktan 90 dakika sonra yapılan ölçümlerde GİB düşmesinin anlamlı olduğu, GİB düşüklüğünün 12 saat boyunca kontrol altında tutulduğu, istatistiksel yönden anlamlı bir şekilde haftalar boyunca bu etkinliğin devam ettiği bildirilmiştir (3,4,20,21, 22,23,28,29,30,31).

Primer açık açılı glokomda betaxololün %0.25 ve %0.5'lik solüsyonlarının etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da (16), betaxololün her iki konsantrasyonunda da 24 saatlik izlenimde ve 12 hafta boyunca GİB nı anlamlı olarak düşürdüğü saptanmıştır.

Çalışmamızda betaxolol grubundaki 71 gözde ilacın

saatler ve haftalar içinde günlük GİB etkinlik değişimleri incelendiğinde, ilacın kullanım öncesine göre 2. 4. 6. 12. saatlerde istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı GİB düşmesi sağlandığını gözlemledik. En fazla düşme 4. saatte idi. 1. 2. 4. 6. 12. haftalarda yaptığımız tüm ölçümlerde kullanım öncesi ortalamasına göre istatistiksel yönden ileri derecede anlamlı ve klinik etkinlikte GİB düşmesi sağlandığını saptadık. Bu düşme özellikle 1. haftada en fazla idi (Tablo 2). GİB'ındaki elde ettiğimiz düşme sonuçları diğer araştırmacıların benzer şekilde yaptıkları çalışmalara uygunluk göstermektedir (3,4,21,22, 23,28,30,31). Elde ettiğimiz GİB düşüş ortalamalarımız, Levy ve ark (29) sonucundan düşük, Contalapedra ve ark (20), Merte ve ark (32) sonuçlarından yüksektir. Bazı çalışmalarda betaxololün GİB düşürücü etkisinin timolol maleat gibi non-selektif β -blokerlere oranla daha az olduğu bildirilirken (4,12,14,15,31) bazı yayınlarda (21,22,23,29) ise istatistiksel yönden anlamlı bir fark görülmediği bildirilmektedir. Çalışmamızda da betaxololün GİB düşürücü etkisinin timolol maleattan daha az anlamlı olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 4).

Son yıllarda glokom tedavisine giren carteololün de GİB'nı etkili bir şekilde düşürdüğü bildirilmiştir (17,33, 34,35,36). Carteololün ortalama sistolik optik sinir başı perfüzyon basıncı üzerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı gözlemlenmiştir. Flöresein videoanjiyografik incelemelerde ise sağlıklı kişilerde carteololün GİB'nı düşürürken retina kapillerlerinde dilatasyona yol açtığı görülmüştür. Geniş retina damarlarında ise anlamlı çap değişikliğine rastlanmamıştır. Bu özelliklerinden dolayı carteololün optik sinir başı perfüzyonunu koruduğu anlaşılmış ve bu etkiler carteololün intrinsik semptomatik aktivitesi ile açıklanmıştır (33,34,36,37,38,39,40).

Chrisp ve ark (17) nın çalışmalarında %1-2 yoğunlukta carteolol uygulanmasından sonra GİB ında, tedavi öncesine göre oldukça anlamlı düşmeler saptanmıştır (Tablo 3).

Kaynak taramalarında carteololün GİB düşürücü etkisinin en fazla 4. saatte olduğu gözlemlenmiştir. Nitekim Kitawaza ve ark (33), Negishi ve ark (34) nın yapmış oldukları çalışmalarda en fazla etkinin 2. ve 4. saatlerde olduğunu, bu etkinin 24 saat devam ettiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da gün boyu GİB nın izlenmesiyle en fazla düşüşün 4. saatte 7.26 mmHg olduğu saptanmıştır. Gün boyu GİB ölçümü ile elde ettiğimiz bu sonuçlarımız kaynak bilgileriyle uygunluk göstermiştir (33,34) (Tablo 3).

Kaynaklarda (35,37,38,41) carteolol etkinliği ile timolol maleat etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda her iki ilaçla da GİB'ında aynı oranda düşme sağlandığı bildirilirken, bazı yayınlarda (39,42) ise timolol maleatın

carteolole oranla GİB düşürücü etkisinin daha fazla olduğu da belirtilmektedir.

Çalışmamızda istatikselsel olarak iki grup etkinlikleri karşılaştırıldığında, timolol maleatın GİB düşürücü etkisinin carteolole oranla ileri derecede anlamlı olduğu ve izleme süresince de aynı etkinin devam ettiği görülmüştür ($P < 0.001$) (Tablo 2, 3, 4). Bulgularımız kaynak çalışmalarımı (39,42) doğrular niteliktedir.

Carteolol etkinliği betaxolol ile karşılaştırıldığında ise gün ve haftalar boyunca izlenen GİB ortalamalarının değerlendirilmesiyle 2. saatte aynı, daha sonraki 4. 6. ve 12. saatlerde ise betaxololün GİB nı anlamlı derecede düşürdüğü gözlemlenmiş ve haftalar boyunca yine betaxolol ile daha fazla GİB düşmesi saptanmıştır ($P < 0.05$) (Tablo 2, 3, 4). Carteolol ile befunolol etkinliği, carteolol ile levobunolol etkinliği arasında GİB düşürmesi yönünden istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P > 0.05$) (Tablo 2, 4).

Sonuç olarak çalışmamızda β -blokerlerin günümüzde glokom tedavisinde etkili ilaçlar olduklarını, alışkanlık durumunda değişimli olarak kullanılabilirliklerini bir kez daha vurgulamıştır. Seçilen ilaçlardan timolol maleatın daha fazla GİB düşürücü etkisinin olmasına karşın kardiyoselektif ve intrinsik semptomimetik aktivite etkili β -blokerlerin de benzer GİB düşürücü etkileri nedeniyle yaygın kullanım alanı bulabilecekleri izlenimi edinilmiştir.

KAYNAKLAR

- Shields MB: Primary open angle glaucoma. In Textbook of Glaucoma. Third edition. Williams and Wilkins, Baltimore 1992;172-197.
- Wilson MR, Martone JF: Epidemiology of chronic open angle glaucoma. Ritch R, Shields MB, Krupin T. In The Glaucoma. Second edition. Mosby, St. Louis, Baltimore. 1996;753-768.
- Virno M, Pecori GJ, Garafalo G: A double-masked comparison of betaxolol versus placebo in patients with glaucoma. New Trends Ophthalmol. 1987;2: 131-139.
- Blackmann H, Dorow P: Betaxolol US. Placebo in the patients with glaucoma and reactive airway disease. New Trends Ophthalmol. 1987;2:114-123.
- Duzman E, Ober M, Scharrer A, Leopold IH: A clinical evaluation of the effects of topically applied levobunolol and timolol an increased intraocular pressure. Am J Ophthalmol. 1982;94:318-327.
- Partamian LG, Kass MA, Gordon M: A dose-response study of the effect of levobunolol on ocular hypertension. Am J Ophthalmol. 1983;95:229-232.
- Wandel T, Charap AD, Lewis RA, Partamian L, Cobb S, Lue JC, Novack GD, Gaster R, Smith J, Duzman E: Glaucoma treatment with once-daily levobunolol. Am J Ophthalmol. 1986;101:298-304.
- Bonomi L, Zavarise G, Noya E, Michieletto S: Effects of timolol maleat on tear flow in human eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1980;213:19.
- Pringle SD, Mac-Ewen, CY: Severe bradycardia due to interaction of timolol eye drops and verapamil. Br Med J 1987;294:155.
- Hattat N, Çaldağ M, Sürel Z: Kronik basit glokom tedavisinde pindolol ve timolol lokal uygulamanın çift kör metodu ile karşılaştırılması olarak incelenmesi. T Oft Gaz. 1988;18:525-534.
- Azuma I, Bentos Jpn Rev Clin Ophthalmol. 1983;7(10): 1641-1642.
- Brooks AMV, Gillies WE: Ocular β -blockers in glaucoma management. Clin Pharmacological Aspects. Drugs and Aging 1992;2:208-221.
- David R, Foerster RJ, Ober M, Cohen JS, Kelley EP, Lue JC, Novack GD: Glaucoma treatment with once-daily levobunolol. Am J Ophthalmol. 1987;104-443.
- Ofner S, Smith TJ. Betaxolol in chronic obstructive pulmonary disease. J Ocular Pharma. 1987;3:171-176.
- Caldwell DR, Salisbury CR, Muzek JP: Effects of topical betaxolol in ocular hypertensive patients. Arch. Ophthalmol. 1984;102:539.
- Altuğ M, Türker G, İzgi B: Primer açık açılı glokomda % 0.25 betaxolol süspansiyon ile %0.50 betaxolol solüsyonunun etkinlik ve yan etkilerinin çift kör yöntemi ile karşılaştırılması. 1997(27):176-188.
- Chrisp P, Sorkin EM: Ocular carteolol ,a review of its pharmacological properties and therapeutic use in glaucoma and ocular hypertension. Drugs and aging. 1992;2:58-77.
- Nakajima K: Effects of carteolol on lipid metabolism. Jap Pharma and Therap. 1983.II(5) 1- 11.
- Frishman WH, Covey S: Penbutolol and carteolol: Two new β -adrenergik bloklers with partial agonism. J Clin Pharmacol. 1990;30:412-421.
- Cantalapiedra JH, Villar SP, Dusart JM . Evaluation of the efficacy of betaxolol in chronic simple glaucoma: Influence on the IOP curve. Arc Soc Esp Ophthalmol. 1988;54:711-714.
- Berry DP Jr, Von Buskink EM, Shields MB: Betaxolol and timolol. A comparison of efficacy and side effects. Arch of Ophthalmol. 1984;102:42-45.
- Feghali JG, Kaufman PL, Radius R, Mandell A: A comparison of betaxolol and timolol in open-angle glaucoma. Ophthalmol. 1986;93:8.117.
- Steward RH, Kimbrough RL, Ward RL: Betaxolol and timolol. A six month double - blind comparison. Arch Ophthalmol. 1986;104:46-48.
- Bartkowska-Orłowska M, Vojnerowicz-Pawlakawa EP: The effects of timolol on intraocular pressure. Glaucoma. 1980;3:559-562.

25. Radius RL, Diamond GR, Pollack IP, Langham ME: Timolol a new drug for management of chronic simple glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1978; 96:1003-1008.
26. Zimmerman TJ, Kaufman HE: Timolol dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol.* 1977;95:605-607.
27. Merte HJ, Stryz JR: Erste erfahrungen mit dem beta-blocker befunolol bei glaukomen mit kammerwinkel in Europa Klin Mbl Augenheilk. 1984;184:55-58.
28. Brooks AMV, Gillies WE, West RH: Betaxolol eye drops as a safe medication and lower intraocular pressure. *Australien and New Zealand J Ophthalmol.* 1987;15:125-129.
29. Levy NS, Boone L: A controlled comparison of betaxolol and timolol with long-term evaluation of safety and efficacy. *Glaucoma.* 1985;7:54-62.
30. Brogliatti B, Rolle T, Franzone M: Effects of topical betaxolol on ocular hipertensive or glaucomatous eyes. *New Trends Ophthalmol.* 1987;2: 87-94.
31. Allen RC, Hertmark E, Walker AM, Epstein DL: A double-masked comparison of betaxolol and timolol in the treatment of open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:535-541.
32. Merte HI, Scnarr KD: Ophthalmic betaxolol a twelve-week study in glaucoma patients. *New Trends in Ophthalmol.* 1987;2:98-108.
33. Kitazawa Y, Azuma I, Takase M, Komemushi S: Ocular hypotensive effects of carteolol hydrochloride in primary open angle glaucoma and ocular hypertensive patients. *Acta Soc Ophthal Japonica.* 1981;85:798-804.
34. Negishi C, Kanai A, Nakajima A, Funahashi M, Kitawaza Y: Ocular effects of β -blocking agent carteolol on healthy volunteers and glaucoma patients. *Japan J Ophthalmol.* 1981;25:464-476.
35. Grunwald JE, Delehanty J: Effect of topical carteolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol and visual science.* 1992;33: 1853-1855.
36. PiIlunat L, Stodmeister R: University Eye Clinic, Ulm. Federal Republic of Germany effect of different antiglaucomatous drugs on ocular perfusion pressure. *J Ocular Pharmacology.* 1988;4: 231- 242.
37. Steward WC, ShieIds MB, Allen RC, Lewis RA, Cohen LJ, Hoskins HD: A 3 - month comparison of % 1 and % 2 carteolol and % 0.5 timolol in open-angle glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:258-261.
38. Scovill B, Mueller B, White BG, Krieglstein KA: Double-masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1988;105:150-154 .
39. Duff GR, Graham PA: A double-crossover trial comparing the effects of topical carteolol and placebo on intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 1988; 72: 27-28.
40. Horie T, Takahashi O, Shirato S, Kitawaza Y: Comparison of ocular hypotensive effects of topical timolol and carteolol. *Japan J Clin Pharma.* 1982; 36:1065-1070.
41. Brazier DJ, Smith SE: Ocular and cardiovascular response to topical carteolol %1-2 and timolol %0.5 in healthy volunteers. *Brit J Ophthalmol.* 1988;72: 101-103.
42. Newcombe RG, Duff GR. The 12. hour control of intraocular pressure on carteolol % 1 twice daily. *Br J Ophthalmol.* 1988;72:890-891.