

## Glokomlu Olgularda Timolol %0.5 Solüsyon ve Timolol %0.1 Jel Etkinliğinin Karşılaştırılması

İbrahim Koçer (\*), Destan Kulaçoğlu (\*\*), Gülay Güllülü (\*\*\*)

### ÖZET

**Amaç:** Kullandıkları timolol maleate %0.5 solüsyon ile göz içi basınçları regüle olan glokomlu hastalarda timolol maleate %0.1 jel kullanılmasının göz içi basınç kontrolündeki etkinliğinin yanı sıra lokal ve sistemik yan etkilerinin araştırılması.

**Yöntem:** Timolol maleate %0.5 solüsyon kullanan ve göz içi basınçları kontrol altında olan, iki haftalık ilaçsız bırakma süresi sonunda timolol maleate %0.1 jel başlanan 34 hasta 1. hafta, 1, ve 3. ayda göz içi basınçları, kan basınçları, nabız, lokal ve sistemik şikayet ve bulgular yönünden değerlendirildiler.

**Sonuçlar:** Timolol maleate %0.5 solüsyon kullanan hastaların göz içi basınçları ortalama  $16,9 \pm 2,3$  mmHg'dı. İki haftalık ilaçsız bırakma periyodu sonunda  $22,6 \pm 2,8$  mmHg'ya yükselmiş ( $p < 0,01$ ), timolol maleate jel %0,1 başlanması ile birinci haftada  $17,1 \pm 2,0$  mmHg'ya birinci ve üçüncü ayda  $17,0 \pm 2,1$  ve  $17,3 \pm 2,12$  mmHg değerlerine düşmüştür ( $p < 0,01$ ). Timolol maleate %0.5 solüsyon kullanılan dönem göz içi basınç değerleri ile aralarında herhangi anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ). Kan basınç verileri değerlendirildiğinde timolol maleate %0.5 solüsyonu kesildikten iki hafta sonraki ilk kontrolde sistolik ve diastolik basınçlarda ve nabız sayısında anlamlı bir yükselme gözlemlenirken ( $p < 0,05$ ), timolol maleate %0.1 jel başlandıktan sonraki 1. hafta ve 3.aydaki kontrollerde bu değerlerde anlamlı bir düşüş meydana gelmiştir ( $p > 0,05$ ).

**Tartışma:**  $\beta$ -bloker kullanım endikasyonu olan glokomlu hastalarda timolol %0.1 jel kullanımının mevcut solüsyon şekillerine göre daha güvenli, onlar kadar etkili ve günde bir kez kullanımının hasta uyumu bakımından kolaylık sağladığını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Glokom, timolol maleate %0.1 jel, timolol maleate %0.5 solüsyon

### SUMMARY

#### Timolol 0.5% Solution Versus Timolol 0.1% Gel: A Comparison of Efficacy in Glaucomatous Cases

**Purpose:** To investigate the efficacy of timolol maleate 0.1% gel on controlling the intraocular pressure (IOP) in glaucomatous patients with already regular IOP who were previously using timolol maleate 0.5% solution, in addition to look for the local and systemic side effects.

(\*) Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı  
(\*\*) Yrd. Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı  
(\*\*\*) Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı  
Yazışma adresi: Dr. İbrahim Koçer, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, 25240 Erzurum e-mail: ikocer25@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 19.03.2003  
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 14.05.2005  
Kabul Tarihi: 08.07.2005

**Methods:** After two-weeks of washout period, 34 cases with regular IOPs by timolol maleate 0.5% solution; timolol maleate 0.1% gel was began and IOPs, blood pressures, pulse and local, systemic sign and symptoms were evaluated at 1<sup>st</sup> week, 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months.

**Results:** Mean IOP of the patients using timolol maleate 0.5% solution was 16,9±2,3 mmHg. At the end of two-weeks of washout period IOP increased to 22,6±2,8 mmHg. IOPs were decreased to 17,1±2,0, 17,0±2,1, and 17,3±2,12 mmHg at 1<sup>st</sup> week, 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months, respectively with timolol maleate 0.1% gel. There was not a statistically significant difference between the IOP levels with timolol maleate 0.5% solution ( $p>0.05$ ). After the two-week of washout period; systolic, diastolic pressure and pulse rate increased significantly ( $p<0.05$ ) at the first follow-up, whereas, these levels significantly decreased with timolol maleate 0.1% gel application at the 1<sup>st</sup> week, 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months of follow-up visits.

**Conclusion:** We think that, in glaucomatous cases with  $\beta$ -blocker indication, timolol maleate 0.1% gel is safer than and as efficient as other aqueous form and once a day application is also easier for patients' adaptation.

**Key Words:** Glaucoma, timolol maleate %0.1gel, timolol maleate %0.5 solution

## GİRİŞ

Optik sinir hasarı ve ona bağlı olarak gelişen görme alan kaybı oluşmasında yüksek göz içi basıncı en önemli risk faktörüdür (1-3). Bu yüzden göz içi basınç kontrolü glokom tedavisinin temel hedefidir (4-6).

Göz içi basınç kontrolü sağlamada çok çeşitli etki mekanizmasına sahip ilaçlar mevcut olsa da (-blokerler hala en önemli ilaç olma özelliğini korumaktadır (7,8). Ancak özellikle nonselektif  $\beta$ -blokerlerin pulmoner ve kardiyovasküler sistem başta olmak üzere pek çok yan etkisi olduğu bilinmektedir (9-11). Yakın zamana kadar kalp yetmezliği ve solunum problemleri bulunan hastalarda beta bloker kullanımı kontrendike olarak kabul edilirken, son yapılan yayınlarda New York Heart Association (NYHA) kriterlerine göre grup 2 ve 3 olan kalp hastalarında kullanılan  $\beta$ -blokerin ölüm riskini azalttığı ve hastaneye yatma oranını düşürdüğünü gösteren bir çok çalışma yayınlanmaktadır (12). Glokomlu hastaların aynı zamanda kalp hastası olma olasılığının hiçte az olmadığı bilinen bir gerçektir. Günümüzde göze damlatıldıktan sonra başta burun mukozası olmak üzere emilerek sistemik dolaşıma geçen ve yan etkilere neden olan  $\beta$ -blokerlerin çeşitli formları geliştirilerek kullanım sıklığı ve yoğunluğu azaltılmaya çalışılmaktadır (13,14). Bu grup ilaçlardan timolol maleatın solüsyon şekilleri genellikle %0.5 oranında ve günde iki kez kullanılırken yeni geliştirilen karbomer jel şekilleri %0.1 yoğunlukta ve günde bir kez kullanılarak benzer etkinin elde edilebildiği bildirilmektedir (15). Timolol maleatın %0.5 solüsyon şekillerinde kan basıncı ve nabız gibi kardiyovasküler parametrelerdeki ciddi etkileri nedeniyle zaman zaman kullanımından vazgeçmek zorunda kaldığımız, hatta başka grup ilaçlarla değiştirdiğimiz bir gerçektir. İlacın geliştirilen yeni şekilleriyle kornea temas zamanı-

nın uzatılarak göz içine penetrasyonunun ve biyoyararlanımının arttırıldığı böylece düşük yoğunluklarda ve daha az sıklıkla ilacın kullanılarak göz içi basıncını düşürücü etkinliğinin korunduğu iddia edilmektedir (16,17).

Çalışmamızda daha önce günde iki kez timolol maleate %0.5 solüsyon kullanan ve bu ilaçla göz içi basınçları regüle olan hastalarda, ülkemize yeni giren Timolol maleate %0.1 jeli (Nyolol<sup>®</sup>) günde bir kez kullanılarak, bu ilacın göz içi basıncı kontrolündeki etkinliğini, lokal ve sistemik yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom Biriminde daha önceden göz içi basınç değerleri, açı muayenesi, cup /disk oranı ve görme alanı değişikliklerine göre primer açık açılı glokom tanısı konularak izlenmekte olan, glokom dışında başka herhangi bir göz veya sistemik hastalığı olmayan, günde iki kez timolol maleate %0.5 solüsyon kullanan, bu tedavi ile göz içi basınçları regüle olan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarda yapıldı.

Çalışma başlangıcında tüm hastaların düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görmeleri, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümleri, irido korneal açı dahil ön segment ve özellikle cup/disk oranlarını içerecek şekilde fundus ve görme alanı muayeneleri yenilendi. Göz içi basınç ölçümlerinin özellikle sabahları ilaç damlatılmadan hemen önce yapılmasına özen gösterildi. Aynı zamanda yanma, batma, hiperemi gibi şikayetleri sorgulandı. En az 20 dakikalık dinlenmeyi takiben kan basınçları ölçüldü ve na-

bızları sayıldı. Hastalar iki hafta süresince ilaç kullanmamaları istenerek bu sürenin sonunda sabah ilaç damlatma saatlerinde klinikte olacak şekilde kontrole çağrıldılar. Kontrolde düzeltilmiş ve düzeltilmemiş görmeleri, aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümleri yenilendi, yanma, batma, hiperemi gibi şikayetleri sorgulandı. Kan basınçları ölçüldü ve nabızları sayıldı. Hastalara timolol maleate jel %1 (Nyolo®) verilerek her sabah aynı saatte gözlerine birer damla ilaç damlatmaları ve bir hafta sonra ilaç damlatma saatinden hemen önce klinikte olacak şekilde kontrole gelmeleri istendi. Birinci hafta, 1. ve 3. ay sonundaki kontrollerde ilaca başlamadan önce yapılan tüm muayeneler yenilendi. Ayrıca hastalar iki ilacın kullanımı sırasında görme bulanıklığı, ilacı kullanım kolaylığı, lokal ve sistemik şikayetler ve ilaç tercihi konusunda sorgulandılar.

Elde edilen veriler SPSS 10.0 programında T-test paired samples ve Chi kare ( $\chi^2$ ) testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Çalışma, yaş ortalaması  $65,5 \pm 5,3$  (55-75) yıl olan, 19'u kadın, 15'i erkek 34 hastada yapıldı. Başlangıçta hastaların ortalama vizyonları Snellen eşeli ile  $7,7 \pm 2,2$  sıra olup, cup /disk oranları  $4,7 \pm 1,3$  olarak tespit edildi. Göz içi basınçları  $16,9 \pm 2,3$  mmHg idi. Kan basınçları sistolik  $153,9 \pm 12,8$ , diastolik  $80,4 \pm 5,9$  mmHg, nabızları  $76,7 \pm 3,9$  atım/dakika olarak bulundu. İki haftalık ilaçsız bırakılma sonucunda göz içi basınçları  $22,6 \pm 2,8$  mmHg idi. Kan basınçları sistolik  $155,4 \pm 13,1$ , diastolik  $81,91 \pm 5,0$  mmHg, nabızları  $78,1 \pm 4,2$  atım/dakikaydı. Timolol maleate %0.1 jel in başlandığı birinci haftada göz içi basınçları  $17,14 \pm 2,0$  mmHg, kan basınçları sistolik  $154,8 \pm 11,0$ , diastolik  $81,9 \pm 5,6$  mmHg, nabızları  $77,5 \pm 3,9$  atım/dakika iken, 1. ve 3 ayda sırasıyla göz içi basınçları  $17,0 \pm 2,1$ ,  $17,3 \pm 2,12$  mmHg, kan basınçları sistolik  $153,3 \pm 12,0$ ,  $153,2 \pm 10,6$ , diastolik  $80,5 \pm 5$ ,  $81,7 \pm 6,1$  mmHg, nabızları  $77,0 \pm 4,0$ ,  $77,0 \pm 3,3$  atım/dakika olarak bulundu.

Elde edilen göz içi basınç değerlerinin istatistiksel analizinde timolol maleate %0.5 solüsyonu kestikten sonra anlamlı bir yükselme olurken ( $p < 0.001$ ), timolol maleate %0.1 jel başlandıktan sonraki göz içi basınç düşüşü 1. hafta, 1. ve 3. ayda anlamlı iken ( $p < 0.001$ ), timolol maleate %0.5 solüsyon kullanılan dönem göz içi basınç değerleri ile aralarında herhangi anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.5$ ).

Kan basınç verileri değerlendirildiğinde timolol maleate %0.5 solüsyonu kesildikten iki hafta sonraki ilk

kontrolde sistolik, diastolik basınçlarda ve nabız sayısında anlamlı bir yükselme gözlenirken ( $p < 0.05$ ), timolol maleate %0.1 jel başlandıktan sonraki 1. hafta ve 3. aydaki kontrollerde sistolik ve diastolik basınçlarda ve nabız sayısında anlamlı bir düşüş olmazken ( $p > 0.5$ ), 1. aydaki kontrolde sistolik basınçta ilaçsız döneme göre anlamlı bir düşüş gözlenmiş, ancak bu değer timolol maleate %0.5 solüsyon kullanılan döneme göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Aynı dönem diastolik basınç ve nabız değerlerindeki değişim anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Timolol maleate jel %0,1 kullanımı sırasında kısa süreli görmede bulanıklık hemen hemen tüm hastalar tarafından belirtilmiş, ancak uzun süreli ilacı kesilmesini isteyecek kadar ciddi bir şikayete sebep olmamıştır.

Çalışma süresince hastalar tarafından solunum sistemi ile ilgili herhangi bir sorun iletilmedi.

Lokal bulgular irdelendiğinde yanma, batma, lakrimasyon ve hiperemi gibi lokal yakınmalar bakımından her iki form arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca ilacı kesmeyi gerektirecek bir şikayetle de karşılaşmadı.

Bir hasta Timolol maleate %0.1 jel'i damlatmada zorluk çektiğini bildirmiş, takip süresince ancak yardım alarak ilacı kullanabilmiş ve 3. ayın sonunda özellikle bu sebeple hastanın isteği üzerine ilaç kesilmiştir. Bunun dışında iki ilaç formundan jel formu özellikle günlük tek doz kullanım rahatlığı açısından hastalarca tercih edilmiştir.

Elde edilen veriler Tablo 1 ve Grafik 1,2'de toplu olarak gösterilmektedir.

## TARTIŞMA

Glokomlu olgularda meydana gelen optik sinir hasarını önlemek için elimizde kontrol edilebilir en önemli risk faktörü göz içi basıncıdır. Göz içi basıncı kontrolünü en az lokal ve sistemik yan etki ile elde edebilmek modern tıbbın amacıdır.

Glokom tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan beta-blokerlerin lokal ve sistemik birçok yan etkisi olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yeni kullanılmakta olan timolol maleate %0.1 jelin günde bir kez kullanılması ile daha önce kullanılan solüsyon şekillerine göre daha düşük yoğunlukta etken madde içermesine rağmen, kornea ile temas zamanının uzatılması ile aynı etkinin alınabileceği ve buna bağlı olarak yan etkilerinin daha az olacağı iddia edilmiştir (13-15). Çalışmamızda günde iki kez timolol maleate %0.5 solüsyon kullanan, göz içi basınçları regüle ve ortalama  $16,9 \pm 2,3$  mmHg olan has-

Tablo 1. Çalışma süresince göz içi basıncı, kan basıncı ve nabız değişimleri

	Timolol %0.5	İlaçsız	Timolol %0.1 1. hafta	Timolol %0.1 1. ay	Timolol %0.1 3. ay
Göz içi basıncı (mmHg)	16.9±2.3	22.6±2.8	17.14±2.0	17.0±2.1	17.3±2.12
Kan basıncı sistolik	153.9±12.8	155.4±13.1	154.8±11.0	153.3±12.0	153.2±10.6
diastolik (mmHg)	80.4±5.9	81.9±5.0	81.9±5.6	80.5±5	81.7±6.1
Nabız (atım/dakika)	76.7±3.9	78.1±4.2	77.5±3.9	77.0±4.0	77.0±3.3

Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

taların iki haftalık ilaçsız bırakma süresi sonunda göz içi basınç değerleri 22,6±2,8 mmHg'ya yükselmiş, günde bir kez timolol maleate jel %0,1 başlanması ile birinci haftada 17,1±2,0 mmHg'ya birinci ve üçüncü ayda 17,0±2,1 ve 17,3±2,12 mmHg değerlerine düşmüştür. Verilerin analizinde timolol maleate %0.5 solüsyonu kestikten sonra anlamlı bir yükselme olurken ( $p<0.001$ ), timolol maleate %0.1 jel başlandıktan sonraki göz içi basınç düşüşü 1. hafta, 1. ve 3. ayda anlamlı iken ( $p<0.001$ ), timolol maleate %0.5 kullanılan dönem göz içi basınç değerleri ile aralarında herhangi anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

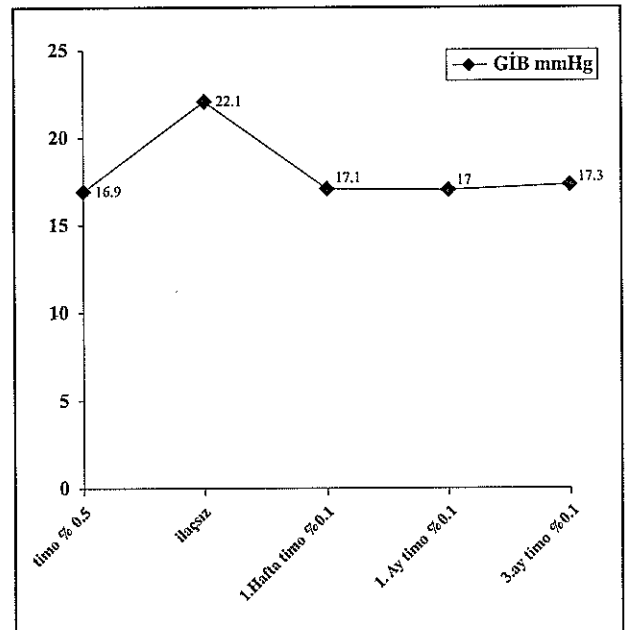
Timolol maleate %0.5 solüsyon kesildikten sonra 5,7±1,4 mmHg'lık bir göz içi basınç yükselişi meydana gelirken, timolol maleate %0.1 jel başlandıktan sonra 1. haftada 5,5±1,7 (%24), 1. ve 3. aylarda 5,6±1,6 (%25) ve 5,3±1,6 (%23,9) mmHg'lık düşüşler elde edilmiştir. Timolol maleate %0.5 solüsyon ile göz içi basınçları regüle edilebilen tüm hastalarda timolol maleate %0.1 jel ile de göz içi basıncı kontrolü sağlanabilmiştir.

Elena PP tarafından yapılan bir çalışmada ortalama 24,6 mmHg'lık bazal göz içi basınç değeri olan bir hasta grubunda 1. haftada %24, 3. ayda %26 göz içi basınç düşüşü elde edildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada ilaç damlatıldıktan iki saat sonra 1. haftada %27, 3. ayda %36'lık göz içi basınç düşüşleri elde edilmiştir (18). Diğer bir çalışmada 25,5±3,6 mmHg'lık bazal göz içi basınç değeri olan bir hasta grubunda 1. haftada %23, 2. ayda %26,3'lük bir düşüş elde edilmiştir (19). Her iki çalışmadaki veriler bizim verilerimiz ile karşılaştırıldığında basınç değişikliklerinin birbirine yakın olduğu gözlemlenmiştir.

Özellikle gerek konjonktiva gerekse nazolakrimal kanal ve burun mukozasından emilerek sistemik dolaşıma karışan ilacın kan basıncı ve nabız üzerindeki deği-

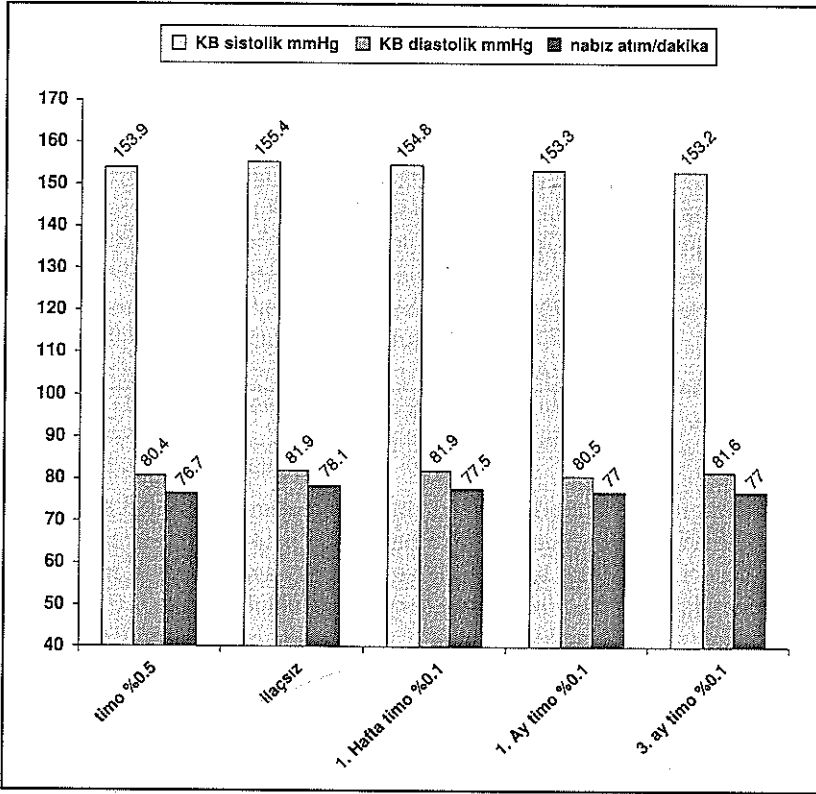
şimleri incelendiğinde timolol maleate %0.5 solüsyonu kesildikten iki hafta sonraki ilk kontrolde sistolik, diastolik basınçlarda ve nabız sayısında anlamlı bir yükselme gözlenirken ( $p<0.05$ ), timolol maleate %0.1 jel başlandıktan sonraki 1. hafta ve 3. aydaki kontrollerde sistolik ve diastolik basınçlarda ve nabız sayısında anlamlı bir düşüş olmazken ( $p>0.5$ ), 1. aydaki kontrolde sistolik basınçta ilaçsız döneme göre anlamlı bir düşüş gözlenmiş, ancak bu değer timolol maleate %0.5 solüsyon kullanılan döneme göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Aynı dönem diastolik basınç ve nabız değerlerindeki değişim anlamlı değildi ( $p>0.5$ ). Kan basıncı ve nabız verilere dayanılarak timolol maleate %0.1 jel'in

Grafik 1. Göz içi basınç değişimleri



GİB: Göz içi basıncı, timo: timolol maleate

Grafik 2: Sistolik, diastolik kan basıncı ve nabız değişimleri



KB: kan basıncı

kardiyovasküler etkileri bakımından daha güvenli olduğunu söylemek mümkündür.

Nino J ve arkadaşlarınca sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada timolol %0.5 solüsyon ile özellikle kan basıncı değerleri ve nabız sayısında anlamlı düşüşler olurken, timolol %0.1 jel ile anlamlı bir düşüş gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada yine plazma timolol konsantrasyonunun %0.1 jel kullanan grupta anlamlı bir şekilde düşük olduğu ve kardiyovasküler yan etkilerin azlığının da buna bağlı olduğu gösterilmiştir (20). Sistolik ve diastolik kan basıncı ve nabız değişimleri çalışmamızda da benzer olup, birinci ayda sistolik basınç değerlerinde bir miktar azalma görülse de bu düşüş timolol %0.5 solüsyona göre anlamlı şekilde daha azdır.

Hastaların ilaç kullanım sırasında yanma, batma, lakrimasyon ve hiperemi gibi bulgular yönünden incelendiğinde anlamlı bir şikayet veya bulgu ile karşılaşmazken, hemen hemen tüm hastalarda bir dakikadan daha kısa süren ve hastalarca ilacın kesilmesini istenmesine yol açmayan bir görme bulanıklığı oluşmuştur.

Yaşlı bir hastamız daha önceki solüsyon şeklini kendisinin rahatlıkla damlatabildiğini ancak jel şeklindeki yeni ilacı damlatmakta zorlandığını belirtmiş, yakın-

larının yardımıyla çalışma süresince ilacı kullanmış olsa da, hasta isteğine göre ilaç değiştirilmiştir. Bu olgu dışında günde tek doz kullanım kolaylığı, lokal ve sistemik etkileri açısından tüm hastalar timolol %0.1 jel şeklini kullanmayı tercih etmişlerdir.

Son dönemlerde geliştirilen ve kullanıma sunulan düşük yoğunlukta timolol içeren jel şeklindeki  $\beta$ -bloker göz damlalarının kullanımı ile daha önceki solüsyon şekillerinde günlük olarak kullanılan ilaç miktarının 1/10'u ile eşdeğer göz içi basınç kontrolü sağlanabilmektedir. Emilerek kana geçen ilaç miktarı da azaldığında istenmeyen sistemik yan etkilerde anlamlı şekilde azaltılmıştır. Ayrıca kalp hastalarında  $\beta$ -bloker kullanımının daha önce bilinenin aksine daha güvenli, hatta yararlı olduğu da gösterilmiştir.

Sonuç olarak,  $\beta$ -bloker kullanım endikasyonu olan glokomlu hastalarda timolol %0.1 jel kullanımının mevcut solüsyon şekillere göre daha güvenli, onlar kadar etkili ve günde bir kez kullanımının hasta uyumu bakımından kolay-

lık sağladığını düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Stamper RL, Leiberman MF, Drake MV. Becker-Shaffer's Diagnosis and therapy of the glaucomas. 7th ed. St. Louis: Mosby, 1999;286-316.
2. Saltu JB, Zimmerman TJ: Changing paradigms in the medical treatment of glaucoma. Surv Ophthalmol 2002; 47: S2-5.
3. Yayıoğlu RA, Türker G, İzgi B, Seidu YA: Latanoprost %0.005 ile timolol maleat %0.50'nin günlük göz içi basıncına etkileri. T Oft Gaz 2000; 30: 725-9.
4. Kaufman PL, Mittag TW: Medical therapy of glaucoma. In: Podos SM, Yanoff M, eds. Textbook of Ophthalmology. London: Mosby, 1994; 9:7-30.
5. Migdal C: Which therapy to use in glaucoma. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Ophthalmology. London: Mosby, 1999; 12:23.1-3.
6. Aydın E, Ertürk H, Yazıcı B: Primer açık açılı glokomda timolol maleat, betaxolol HCl ve carteololün göz içi basıncı üzerindeki etkileri. T Klin Oftalmoloji 2000; 9: 92-7.
7. Gross RL: Current medical management of glaucoma. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Ophthalmology. London: Mosby, 1999; 12:24.1-8.

8. Fellman RL, Sullivan EK, Ratliff M, Silver LH, Withson JT et al: Comparison of travoprost 0.0015% and with timolol 0.5 % in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology* 2002; 109:998-1008.
9. Schoene R, Abaun T, Ward RL, Beasley CH: Effects of topical betaxolol, timolol, and placebo on pulmonary function in asthmatic bronchitis. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 86-92.
10. Önol M: Glokom. In: Aydın P, Akova YA, eds. *Temel Göz Hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001; 279-81.
11. Çakırer D, Güzey M, Arslan O, Devranoğlu K, Tamçelik N: Topikal timolol ve betaksolol kullanımının serum trigliserit ve kolesterol değerleri üzerine etkisi. *MN Oftalmoloji* 1996;3: 163-7.
12. Farrel MH, Foody JM, Krumholz HM.  $\beta$ -blocker therapy in heart failure: clinical applications. *JAMA* 2002; 287: 890-7.
13. Shedden A, Laurence J, Tipping R: Efficacy and tolerability of timolol maleate ophthalmic gel-forming solution versus timolol ophthalmic solution in adults with open angle glaucoma or ocular hypertension: a six-month, double-masked, multicenter study. *Clin Therapeutics* 2001; 23: 440-50.
14. Stewart WC, Leland TM, Cate EA, Stewart JA: Efficacy and safety of timolol solution once daily versus timolol gel in treating elevated intraocular pressure. *J Glaucoma* 1998; 7: 402-7.
15. Rouland JF, Morel-Mandrino P, Elena PP, Polzer H, Sunder Raj P: Timolol 0.1% (Nyolol 0.1%(R)) once daily versus conventional timolol 0.5% solution twice daily: a comparison of efficacy and safety. *Ophthalmologica* 2002; 216: 4 49-54.
16. Shenker HI, Silver LH: Long-term intraocular pressure-lowering efficacy and safety of timolol maleate gel-forming solution 0.5% compared with timoptic XE% in a 12-month study. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 145-50.
17. Mayer H, von der Ohe N: Efficacy of the novel hydrogel formulation in human volunteers. *Ophthalmologica* 1996; 21:101-3.
18. Elena PP: Therapeutic equivalence of a timolol 0.1% hydrogel (T-gel 0.1%) QD and aqueous timolol 0.5% bid in reducing the IOP of glaucomatous patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(4): 1477.
19. Höh HR, Schnarr KD, Baumner D: Innovative low-dose timolol eye gel: greater safety and improved compliance in the treatment of primary chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Der Augenspiegel* 1999; 10:24-31.
20. Nino J, Tahvanainen K, Uusitala H, Turjanmaa V, Hutri-Kahonen N, Kaila T, Ropo A, Kuusela T, Kahonen M: Cardiovascular effects of ophthalmic 0.5% timolol aqueous solution and 0.1% timolol hydrogel. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22:271-8.