

Primer Açık Açılı Glokom Olgularında Topikal Timolol ve Betaksolol Kullanımının Serum Lipoprotein Düzeyleri Üzerine Etkisi

Hasan Hayati Türker¹, Ercan Mensiz², Kenan Sönmez¹, Yavuz Bardak², Yusuf Özürtürk³

¹Araş. Gör. Dr. S. Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.

²Yrd. Doç. Dr. S. Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.

³Prof. Dr. S. Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.

Özet

Primer açık açılı glokom (PAAG) olgularında Timolol ve Betaksolol'ün serum total kolesterol (TK), trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (YDL), düşük dansiteli lipoprotein (DDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) düzeyleri üzerine etkilerini araştırdık. PAAG tanısı konan toplam 68 olgu değerlendirmeye alındı. Serum bazal lipid ve lipoprotein seviyeleri belirlenen 18'i kadın 16'sı erkek, 34 olguya % 0.5 Timolol maleat 2x1 damla/gün (I. Grup), 18'i kadın 16'sı erkek, 34 olguya % 0.5 Betaksolol HCl 2x1 damla/gün (II. Grup) dozda başlandı ve tüm çalışma süresince bu dozlarda değişme olmadı. Timolol ve Betaksolol ile serum lipid ve lipoprotein düzeylerinde 4 ay sonunda meydana gelen değişiklikler incelendi. Timolol kullanılan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası TK, YDL ve DDL düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). TG ve ÇDDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası TK/YDL oranları ortalaması sırasıyla 4.7 (SD: 1.7) ve 5.0 (SD: 1.7) olarak bulundu, ikisi arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Betaksolol kullanılan grupta tedavi öncesi ve sonrası TK, TG, ÇDDL ve DDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). YDL düzeyleri ise anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.05$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TK/YDL oranları ortalaması sırasıyla 3.8 (SD: 1.2) ve 4.5 (SD: 1.3) olarak bulundu ve ikisi arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p<0.05$). İki ilaç serum TG ve lipoprotein düzeyleri üzerine yaptıkları etkiler açısından değerlendirildiklerinde Timolol'ün, Betaksolol'e göre serum TG ve ÇDDL düzeylerini anlamlı olarak artırdığı bulundu ($p<0.05$). Betaksolol ise Timolol'e göre serum kolesterol YDL düzeylerindeki artış Timolol'e göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca Betaksolol grubunda DDL kolesterol düzeylerindeki artış Timolol'e göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamızda, PAAG olgularında Timolol ve Betaksolol'ün serum lipid ve lipoprotein profili üzerinde olumsuz etkileri olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, Timolol, Betaksolol, total kolesterol, trigliserid, lipoprotein.

The Effect of Timolol and Betaxolol on Serum Lipoprotein Levels in Primary Open Angle Glaucoma Cases

Abstract

We investigated the effects of timolol and betaxolol on serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and very low density lipoprotein (VLDL) in primary open angle glaucoma (POAG) patients. Newly diagnosed 68 POAG cases were included in this study. Serum basal levels of lipids and lipoproteins were measured. Patients were divided into 2 groups. Group I: 34 patients (18 female, 16 male) used % 0.5 timolol maleate 2x1/day. Group II: 34 patients (18 female, 16 male) used % 0.5 betaxolol HCl 2x1/day. After 4 months, serum levels of lipids and lipoproteins were measured and compared with pre-treatment levels. In timolol group, there was no significant difference between pre-treatment and post-treatment levels of TC, HDL and LDL. Also in this group there was a significant increase in TG and VLDL levels. Pre-treatment TC/HDL ratio was 4.7 (SD: 1.7); post-treatment ratio was 5.0 (SD: 1.7) and the difference was not significant. In betaxolol group, there was not a significant difference between pre-treatment and post-treatment levels of TC, TG, VLDL, LDL but in HDL levels there was a significant decrease. Pre-treatment TC/HDL ratio was 3.8 (SD: 1.2); post-treatment TC/HDL ratio was 4.5 (SD: 1.3) and the difference was not significant. When betaxolol and timolol were compared for serum levels of TG and lipoproteins; in timolol group TG and VLDL levels were significantly increased with respect to betaxolol group. In betaxolol group there was a

significant decrease in HDL level and an increase in LDL level with respect to the timolol group. Timolol and betaxolol has effect on TC, TG and lipoproteins in POAG patients.

Key Words: Primary open angle glaucoma, timolol, betaxolol, total cholesterol, triglyceride, lipoprotein.

Serum lipid ve lipoprotein düzeyleri ile koroner arter hastalığı (KAH) ve ateroskleroz (AS) arasındaki ilişki çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (1-3). Serum lipidleri arasında total kolesterol (TK) düzeyinin KAH ve AS için en önemli risk faktörü olduğu, serum yüksek dansiteli lipoprotein (YDL) düzeyinin de önemi bildirilmiştir (2). Serum TK ve düşük dansiteli lipoprotein (DDL) kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin KAH riskini azalttığı (4, 5), yüksek YDL kolesterol düzeylerinin ise KAH ve AS'a karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (6-8). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan β -blokerlerin serum trigliserid (TG) düzeylerini artırdıkları gösterilmiştir (9). Kardiyoselektif β -blokerlerin serum TG'leri üzerine olan etkileri daha azdır (10). Hem kardiyoselektif hem de non-kardiyoselektif β -bloker ajanlarla çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) kolesterol düzeylerinde anlamlı artışlar olduğu, fakat DDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir fark oluşmadığı gösterilmiştir. Topikal uygulanan oküler ilaçların, sistemik dolaşıma geçtiği, punktal oklüzyon ile bu geçişin azaltılabileceği bildirilmiştir (11). Topikal uygulanan β -blokerlerin kardiyovasküler sistem ve serum lipoproteinleri üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur (12-17).

Çalışmamızda, Primer açık açılı glokom (PAAG) olgularında Timolol ve Betaksolol'ün serum TK, serum TG ve serum lipoproteinleri (YDL, DDL, ÇDDL) üzerine olan etkileri araştırıldı.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda Nisan 1997- Mayıs 1998 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğimizde görülerek PAAG tanısı alan 43'ü kadın, 41'i erkek toplam 84 olgunun, 12 saatlik açlık venöz kanında bazal serum TK, serum TG ve serum lipoproteinleri (YDL, DDL, ÇDDL)

düeyleri ölçüldü. Olgular başvuru tarihi itibarı ile son üç aydır lipid ve lipoprotein düzeylerini etkileyebilecek sistemik ya da topikal herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı. Ayrıca bu tür ilaç kullanımını gerektirebilecek solunum yolları hastalıkları, kalp damar sistemi hastalıkları, diabetes mellitus ve kollajen doku hastalıkları gibi sistemik hastalık öyküleri bulunmamasına dikkat edildi. Olguların gerek sistemik ve gerekse lipid metabolizması hastalıkları yönünden araştırılması amacıyla biyokimyasal tetkikleri ve iç hastalıkları konsültasyonları yapıldı. Çalışma sürecinde sistemik hastalıklar yönünden riskli bulunan (kesin bir tanı konmamasına rağmen riskli bulunan) 5 olgu, diabetes mellitus tip II olarak tespit edilen 4 olgu, anti-glokomatöz tek ilaç tedavisinin yetersiz görüldüğü 7 olgu olmak üzere, toplam 16 olgu (9 erkek, 7 kadın) çalışma grubundan çıkarıldı. Kalan 68 olgunun çalışma süresi boyunca tedavi protokolüne uyumu tamdı. Serum bazal lipid ve lipoprotein seviyeleri belirlenen 18'i kadın, 16'sı erkek, I. Grup toplam 34 olguya % 0.5 timolol maleat 2x1/gün, 18'i kadın, 16'sı erkek, II. Grup toplam 34 olguya % 0.5 Betaksolol HCl 2x1/gün dozda başlandı ve tüm çalışma süresince bu dozlarda değişiklik olmadı. Timolol ve Betaksolol ile serum lipid ve lipoproteinleri düzeylerinde 4 ay sonunda meydana gelen değişiklikler incelendi.

Bulgular

Betaksolol ve Timolol gruplarının olgu özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p>0.05$).

Timolol ve Betaksolol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası serum lipid ve lipoprotein düzeyleri Tablo-2 ve Tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo1. Timolol ve Betaksolol Gruplarında Olgu Özellikleri

	Timolol	Betaksolol	p
Yaş	53.8	54.2	0.853
Olgu sayısı	34	34	.*
Kadın/Erkek	18/16	18/16	.*

* Hesaplanmadı.

Tablo 2. Topikal Timolol'ün serum trigliserid, kolesterol ve diğer lipoproteinler üzerine etkisi

Lipid Türü	Tedavi öncesi Ortalama değer (mg/dl)	Tedavi sonrası Ortalama değer (mg/dl)	Ortalama değişim	p
TG	164.3	199	34.9	p<0.05
TK	205.7	201.9	-3.9	p>0.05
YDL	49.1	44.2	-4.7	p>0.05
DDL	125.2	117.3	-7.9	p>0.05
ÇDDL	31.4	40.2	8.8	p<0.05
TK/YDL	4.7	5.0	0.3	p>0.05

TG: Trigliserid TK: Total Kolesterol YDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
DDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein ÇDDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

Tablo 3. Topikal Betaksolol'ün serum trigliserid, kolesterol ve diğer lipoproteinler üzerine etkisi

Lipid Türü	Tedavi öncesi ortalama değer (mg/dl)	Tedavi sonrası ortalama değer (mg/dl)	Ortalama değişim	p
TG	161.0	159.9	-1.1	p>0.05
TK	202.1	203.9	-5.4	p>0.05
YDL	53.7	45.8	-9.6	p<0.05
DDL	113.6	119.0	5.4	p>0.05
ÇDDL	33.1	32.0	-1.1	p>0.05
TK/YDL	3.8	4.5	0.7	p>0.05

Timolol kullanılan grupta tedavi öncesi ve sonrası TK, YDL ve DDL düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). YDL tedavi öncesine göre artmış olmakla birlikte artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05). TG ve ÇDDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edildi (p<0.05). tedavi öncesi ve sonrası TK/YDL oranları ortalaması sırasıyla 4.7 (SD: 1.7) ve 5.0 (SD: 1.7) bulundu ve ikisi arasında anlamlı fark tespit edilemedi (p>0.05)

Betaksolol kullanılan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası TK, TG, ÇDDL ve DDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi (p>0.05). YDL düzeyleri ise anlamlı olarak azalmıştı (p<0.05). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TK/YDL oranları ortalaması sırasıyla 3.8 (SD: 1.2) ve 4.5 (SD: 1.3) olarak bulundu. İkisi arasında anlamlı fark tespit edilemedi (p>0.05).

İki ilaç serum TG ve lipoprotein düzeyleri üzerine yaptıkları etkiler açısından değerlendirildiklerinde ise Timolol'ün Betaksolol'e göre serum TG ve ÇDDL düzeylerini anlamlı olarak artırdığı bulundu (p<0.05). Betaksolol ise Timolol'e göre serum YDL kolesterol düzeylerinde anlamlı bir azalmaya sebep olmuştur (p<0.05). Ayrıca Betaksolol grubunda DDL kolesterol düzeylerindeki artış Timolol'e göre anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

Tartışma

Topikal β-blokerlerin kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda yapılan yayınlarda oküler ya da sistemik yan etkilerin azlığına ya da yokluğuna dikkat çekilmiştir (20, 21). Oral olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılan β-blokerlerin serum lipid düzeylerine etkilerinin gösterilmesinden (9, 10) sonra Timolol ve Betaksolol'ün topikal kullanımına bağlı serum lipid düzeylerine sistemik etkileri önem kazanmıştır (15-18). Bu nedenle topikal Timolol ve Betaksolol'ün serum lipid ve lipoproteinleri düzeyleri üzerine olan etkilerinin incelenmesi ve karşılaştırılması faydalı olacaktır.

Coleman ve arkadaşları günde iki kez uygulanan topikal Timolol'ün plazma YDL düzeylerinde istatistiksel olarak azalmaya ve plazma TG düzeylerinde ise istatistiksel olarak artmaya neden olduğunu, plazma TK ve DDL düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir (16).

Oram ve arkadaşları ise günde iki kez % 0.5 topikal Timolol tedavisi uygulanan olgularda kontrol grubuna göre serum YDL düzeylerinin anlamlı olarak düşük ve TK/YDL oranının ise anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (17).

Freedman ve arkadaşları ise topikal timolol ile YDL düzeylerinde artma olduğunu ortaya koymuşlardır (18).

Bizim çalışmamızda Timolol kullanan grupta tedavi öncesi değerlere göre serum TG ve buna bağlı olarak da ÇDDL düzeyleri anlamlı olarak artarken; TK, YDL ve DDL düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı. YDL düzeylerinde bir azalma eğilimi tespit edilmekle birlikte, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Timolol, lipoprotein lipaz enzimi inhibisyonu yoluyla serum TG düzeylerinde artışa, YDL düzeylerinde ise azalmaya neden olmaktadır (16). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak serum TG düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edildi. Ancak YDL düzeylerinde beklenen azalma meydana gelmedi. Bazal YDL düzeyleri yüksek olan olgularda tedavi sonrası daha büyük oranlı düşmeler tespit edildi. Bu olgulardaki KAH ve AS riskinin, bazal YDL düzeyi düşük olanlara göre daha az olduğu bildirilmiştir (16).

Bazal YDL düzeyleri ortalama 49.1 mg/dl olan Timolol kullanan grupta tedavi sonrası YDL düzeylerindeki azalmanın % 10 düzeylerinde kalarak 44.2 mg/dl olarak tespit edildiği ve anlamlı olmadığı görüldü. Çalışmamızda literatürle uyumlu (16) olarak TK/YDL oranının değişmediği gözlenmesine rağmen bazı araştırmacılar bu oranın değiştiğini göstermişlerdir (17, 18). Bu durumun bazal YDL düzeyleri yüksek ya da düşük olan olgularda Timolol'e bağlı YDL düzeylerindeki azalma oranının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ancak olgu sayımız sınırlı olduğundan bazal düzeylere göre serum YDL ve TK/YDL oranındaki değişimler incelenemedi.

Betaksolol kullanılan grupta ise 53.7 mg/dl olan bazal serum YDL düzeylerinin tedavi sonrası % 14.7 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile 45.8 mg/dl'ye düştüğü tespit edildi. DDL'nin arttığı, ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. TK/YDL oranındaki artış bu grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Timolol'ün Betaksolol'e göre serum TG ve ÇDDL düzeylerini anlamlı olarak artırdığı tespit edildi. Bu bulgumuz, Day ve arkadaşlarının selektif β -blokerlerin, non-selektif β -blokerlere göre serum TG düzeylerini daha az yükselttiği yolundaki çalışması ile uyumlu bulundu (22).

Hem TG düzeyindeki artmanın hem de YDL düzeyindeki azalmanın KAH ve AS açısından risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1-8). Sistemik yan etkileri en aza indirmek için sistemik absorpsiyonu azaltmaya yönelik göz kapaklarını kapatma ya da nazolakrimal kanala uygulanan oklüzyon yöntemleri önerilmektedir

(23). KAH açısından risk altında olan hastalarda topikal β -bloker kullanımı sırasında serum lipid ve lipoproteinleri düzeylerinin takip edilmesi faydalı olabilir. Topikal olarak tek doz uygulamada etkinin 24 saati aşkın sürdüğü bildirilen (20) Timolol, buna rağmen günde iki kez uygulanmaktadır. Timolol'e cevap veren PAAG olgularının önemli bir kısmının günde tek doz % 0.25 ya da % 0.5 Timolol ile kontrol altında tutulabileceği gösterilmiştir (21). Soll günde tek doz Timolol tedavisinin, günde iki kez uygulamaya göre yan etkilerinin daha az olduğunu bildirmiştir (24). Dolayısıyla incelediğimiz anti-glokomatöz β -blokerleri kullanan hastalarda ilaç konsantrasyonu ve dozunun mümkün olan en düşük seviyede başlanarak, tedavi süresince yine mümkün olan en düşük konsantrasyonda ve dozda tutulmaya çalışılması da sistemik yan etkileri önlemek açısından faydalı olacaktır.

Çalışmamız West'in (15) ve Oram ve arkadaşlarının (17) yaptığı gibi yeni tespit edilmiş topikal tek ilaç tedavisinin yeterli görüldüğü PAAG olguları üzerinde yapılmıştır. Coleman ve arkadaşları (16) ile Freedman ve arkadaşlarının (18) yaptığı gibi sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmış çalışmalar da mevcuttur.

Sonuç olarak çalışmamızda, PAAG olgularında, Timolol ve Betaksolol'ün serum lipid ve lipoprotein profili üzerinde olumsuz etkileri olduğu görüldü.

Kaynaklar

- 1-Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, Mc Namara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring study: Role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1980; 46: 649-54.
- 2-Pocock SJ, Shaper AG, Philips AN. Concentrations of high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischemic heart disease. *BMJ* 1989; 298: 998-1002.
- 3-Haberland ME, Fogelman AM. The role of altered lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Am Heart J* 1997; 113 (2 Pt 2): 573-80
- 4-The Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
- 5-Consensus Conference. Lowering blood

- cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985; 253: 2080-6.
- 6-Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arteriosclerosis Thrombosis* 1991; 11(1): 2-14.
- 7-Aviram M. Modified forms of low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 98(1): 1-9.
- 8- Vos J, de Feyter PJ, Simoons ML, Tijssen JG, Deckers JW. Retardation and arrest of progression or regression of coronary artery disease: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 1993; 35(6): 435-54.
- 9-Wallace RB, Anderson RA. Blood lipids, lipid-related measures and the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 95-119.
- 10-Steinberg D. Metabolism of lipoproteins and their role of pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis Rev* 18: 1, 1988.
- 11-Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. Lipoprotein and lipid metabolism disorders. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. 6th ed. New York, Mc Graw-Hill, 1989, pp 1129-1302.
- 12-F. D. C. Reports- "the pink sheet", 1994; 56 (2): T&G5.
- 13-International Lipid Information Bureau. *The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice*. Morris Plains, NJ 1995.
- 14-Brazier DJ, Smith SE. Ocular and cardiovascular response to topical carteolol 2% and timolol 0.5% in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 101-3.
- 15-West J, Longstaff S. Topical timolol and serum lipoproteins. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 663-4.
- 16-Coleman AN, Diehl LC, Jampel HD, Bachorik PS, Quigley HA. Topical timolol decreases plasma high-density lipoprotein level. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1260-3.
- 17-Oram O, Tezel G, Gürsel E. Topikal timolol tedavisinin serum lipoproteinleri üzerine etkileri. *T Oft Gaz* 1992; 22: 344-8.
- 18-Freedman SF, Freedman NJ, Shields MB, Lobaugh B, Samsa GP, Keates EU et al. Effect of carteolol and timolol on plasma high-density lipoprotein cholesterol level. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 600-11.
- 19-Erşahin C, İzgi B, Ovalı T, Türker G. % 0.50 Betaksolol HCl'nin uzun süre kullanımının göz içi basıncı üzerine etkisi ve sistemik yan etkileri. *T Oft Gaz* 1992; 22: 335.
- 20-Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol. A beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 601-4.
- 21-Zimmerman TJ, Kaufman HE. Timolol. Dose response and duration of action. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 605-9.
- 22-Day JL, Metcalfe J, Simpson CN. Adrenergic mechanisms in control of plasma lipid concentrations. *BMJ* 1982; 284: 1145-8.
- 23-Zimmerman TJ, Karanjit SK, Kandarakis AS, Ziegler LP. Improving the therapeutic index of locally applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 551.
- 24-Soll DB. Evaluation of timolol in chronic open angle glaucoma. Once a day vs twice a day. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 2178.

Yazışma Adresi:

Dr. H. Hayati Türker
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
32040/Isparta
e mail: sdugoz@sdu.edu.tr
Tel: 0 (246) 2326657/150