

Glokom Hastalarında Prezervanlı ve Prezervansız Beta Bloker Göz Damlalarının Oküler Yüzey Üzerine Olan Etkileri*

Sevda Aydın Kurna (*), Tomris Şengör (**), Yelda Özkurt (*), Yasemin Ağırman (***),
Nurver Özbay (****)

ÖZET

Amaç: Glokom hastalarında prezervanlı ve prezervansız beta bloker göz damlalarının oküler yüzey üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi.

Metod: Yeni primer açık açılı glokom tanısı konan 20 hastanın 36 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalara abak sistemi içeren prezervansız (grup 1) veya benzododecinium bromide içeren timolol maleat %0.5 damla (grup 2) başlandı. Hastaların ilaç öncesi, 1. ay ve 3. ay muayenelerindeki göz içi basınçları, Schirmer I ıslanma skoru ve skala değeri, göz yaşı kırılma zamanı, kornea ve konjonktiva boyanma skorları kaydedildi. İlaç öncesinde ve 3. ay sonunda konjonktivadan impresyon sitolojisi alındı.

Bulgular: Ortalama schirmer I, skala ve gözyaşı kırılma zamanı değerleri arasında ilaç sonrası ve gruplar arası fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grupta ilaç kullanımı sonrası 1 ve 3. aylarda özellikle kornea boyanmasında ve toplam boyanma skorunda anlamlı artış saptandı. Grup 2 de grup 1 e göre kornea boyanma skorlarının anlamlı derecede yüksek idi ($p<0,05$).

İlaç sonrası 3. ayda impresyon sitolojisi örneklerinde skuamöz metaplazi(Nelson) oranları: grup 1'de üst kadranda %31,3 evre 0, %68,8 evre 1 ve alt kadranda %50 evre 0, %50 evre 1; grup 2'de üst ve alt kadranda %60,0 evre 0, %35 evre 1 ve % 5 evre 2 idi, impresyon sitoloji örneklerinde ilaç sonrası 3. ayda goblet hücre sayısında özellikle grup 2'de düşme gözlemlendi fakat anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: 3 aylık takip evresi sonunda; İki grup arasında kornea boyanma skoru dışında anlamlı fark saptanmaması; Oluşan ön yüzey hasarında prezervan maddeler yanında; aktif madde olan timolol maleat 'ında kısmen sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, oküler yüzey, beta bloker ilaç

SUMMARY

Effects of Preserved and Unpreserved Beta Blocker Eye Drops on the Ocular Surface of the Glaucoma Patients

Purpose: Evaluation of the effects of preserved and unpreserved beta blocker eye drops on the ocular surface of the glaucoma patients.

(*) Uzman Doktor, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

(**) Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği, Klinik Şefi

(***) Asistan Doktor, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

(****) Uzman Doktor, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

♦ Çalışma TOD 40.Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Sevda Aydın Kurna, Yoğurtçubaşı sok, No:1/3 34726 Fenerbahçe, İstanbul
E-posta: sevdaydin@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 28.12.2006

Kabul Tarihi: 20.10.2007

Methods: 36 eyes of 20 patients with the new diagnosis of glaucoma are included in the study. Patients are given unpreserved timolol maleat %0.5 with abak system (group 1) or timolol maleat %0.5 with benzododecinium bromide (group 2). Intraocular pressure, Schirmer I wetting score and scale, tear breakup time, cornea and conjunctiva staining scores are recorded before and 1 to 3 months after the medication. Impression cytology specimens are taken before and 3 months after the medication.

Results: No significant difference was observed between Mean schirmer I, scale and tear breakup time values before and after the medication ($p>0,05$). Corneal and total staining scores increased significantly after the medication. Cornea staining score was significantly higher in group 2 compared to group 1.

On the impression cytology specimens 3 months after the medication skuamöz metaplazi (Nelson) ratios were: %31,3 grade 0, %68,8 grade 1 in the superior quadrant, %50 grade 0, %50 grade 1 in the inferior quadrant in group 1; and superior and inferior quadrant %60, 0 grade 0, %35 grade 1 and % 5 grade 2 in group 2. In both groups predominantly in group 2 goblet cell density decreased in the impression cytology specimens but the decrease was not significant statistically.

Conclusions: At the end of the 3 months follow up period, as no significant difference other than corneal staining is observed between the groups we think that in addition to preservative substances, active substance timolol maleat is also responsible for the ocular surface damage.

Key Words: Glaucoma, Ocular surface, Beta blocker drugs

GİRİŞ

Glokom hastalarında topikal olarak uzun süreli uygulanan antiglokomatöz ilaçların oküler yüzeýde konjonktiva ve kornea üzerinde oluşturduğu hasar pek çok çalışmada gösterilmiştir (1-4).

Oluşan hasarda en önemli etkenin kullanılan prezervan maddeler özellikle benzalkonyum klorür (BAK) olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle günümüzde prezervan maddeyle karşılaşma sıklığını azaltmaya yönelik olarak günde bir defa kullanılan, jel formunda uzun etkili, prezervan olarak benzododecinium bromide (BDD) içeren timolol maleat preparatı ve alternatif olarak prezervan içermeyen ABAK sistemli damlalar mevcuttur. Benzalkonyum Klorür (BAK) içermeyen manasına gelen ABAK sisteminde mikroorganizmaların penetrasyonunu engelleyen çok küçük gözenekli (0,2 mikron) filtre edici poliheksametilen adipamid (nylon 66) içeren zararın varlığı ile prezervan içermeyen multi doz damla kullanımı mümkündür (5).

Biz bu çalışmada ABAK sistemli prezervansız ve jel formunda BDD prezervan içeren beta bloker kullanımının oküler yüzeý üzerindeki etkilerini konjonktivada impresyon sitolojisi, kornea ve konjonktiva boyanma skorları ve kuru göz teşhis testlerini baz alarak karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYEL-METOD

Çalışmaya yeni primer açık açılı glokom teşhisi konan 20 hastanın 36 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil

edilme kriterleri: 1-son 3 ay içinde göz damlası kullanmamış olmak, 2- Daha önceden göz cerrahisi veya oküler yüzeý hastalığı (pemfigoid, keratokonjunktivitis sika) geçirilmemiş olması, 3- göz yüzeýini etkileyebilecek kronik hastalık (dm, tiroid orbitopati) olmaması, 4-beta bloker kullanımını engelleyecek sistemik hastalık olmaması (Astim, şiddetli KOAH, Sinüs bradikardisi, 2 veya 3. derece A-V blok, kalp yetmezliği, kardiyojenik şok vb) idi.

Tüm hastalarda tam göz muayenesi yapılarak görme keskinliği ve göz içi basıncı ölçüldü. Goldmann 3 aynalı lensi ile açılı muayenesi yapıldı. Pupil büyütülerek fundus muayenesi yapıldı, optik sinir başı çukurluk oranı kaydedildi. Santral pakimetri ile kornea kalınlığı (Quantel Medical Pachymeter) ölçüldü. Humphrey ile görme alanı yapıldı. Bulgularına göre primer açık açılı glokom tanısı konan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı:

Grup 1: abak sistemi içeren prezervansız timolol maleat %0.5 (n:10) 2x1

Grup 2: benzododecinium bromide içeren timolol maleat %0.5 (n:10) 1x1 başlandı. Hastalara uygulanacak olan prosedür anlatılarak onayları alındı.

Hastaların ilaç öncesi, 1. ay, 3. ay ve 6. ay muayenelerindeki göz içi basınçları, göz yaşı fonksiyon testleri: Schirmer I ıslanma skoru ve skala değeri, göz yaşı kırılma zamanı, kornea ve konjonktiva boyanma skorları kaydedildi. İlaç öncesinde, 3. ay ve 6. ay sonunda konjonktivadan impresyon sitolojisi alındı.

Schirmer I testinde Anestesisiz olarak alt göz kapağına yerleştirilen filtre kağıdının göz kapalı iken 5 dak sonunda nemlenen bölgesi mm olarak ölçüldü.

Islanma skoru ile 5 evrede değerlendirildi:

1(<3mm/5 dak), 2(3-6mm/5dak), 3(7-10mm/5dak), 4(11-14mm/5dak), 5(>14mm/5dak) (6)

Göz yaşı kırılma zamanı ölçümünde; alt forniks steril föresein kağıdı ile boyandı ve hasta birkaç kez gözlemini kırptıktan sonra biyomikroskopun kobalt mavisi aydınlatması ile göz kapaması ile gözyaşı kırılması arası süre saniye olarak kaydedildi.

Boyanma skoru ölçümünde; kornea flöresein ile boyandı ve yarıklı lamba ile sarı bariyer fitre kullanılarak kobalt mavisi aydınlatma ile değerlendirildi. Boyanma Oxford şeması 6 nokta skalası ile 0-5 arası değerlendirildi.

Takiben lissamin yeşili boyası ile kornea ve interpalpebral konjunktiva boyanması 30-120 sn orta şiddette beyaz ışık altında incelendi. Nazal ve temporal konjunktivadaki boyanma 0-5 arası derecelendirildi. Toplam kornea ve interpalpebral alan boyanması 0-15 puanlık bir skalada değerlendirildi (6).

İmpresyon sitolojisi örnekleri lokal anestezi sonrası 5x6x4 mm boyutlarında asimetrik kesilen selluloz asetat filtre kağıdı (millipore-0,20 mikron) ile mat yüzeyi aşağı gelecek şekilde üst santral bulbar konjunktiva va alt nazal konjunktivadan alındı.

Filtre kağıdı birkaç saniye konjunktiva ile dişsiz penset vasıtasıyla tam temas sağlandıktan sonra yavaşca soyularak kaldırıldı. Örnekler %95 alkol içinde saklandı. Periyodik asit schiff (pas) ve hematoksilen ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi.

Bulbar ve palpebral konjunktiva yüzeylerinde epitel ve goblet hücrelerinin morfolojik özellikleri değerlendirilerek Nelson'a göre 0 ila 3 arası evrelendirildi (7).

Goblet hücreleri x400 büyütme alanında 5 komşu alanda sayılarak mm²'de bulunan ortalama goblet hücre sayısı hesaplandı (8).

İstatistiksel değerlendirme SPSS 13.0 programı ile yapıldı. Mann Whitney U ve Wilcoxon W testleri kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalamaları grup 1'de 51,0±5,6 ve grup 2'de 51,4 ±5,8 (p=0,856), kadın/erkek oranı grup 1 ve 2'de 5/5 idi.

Grup 1 ve 2'de sırasıyla ortalama başlangıç göziçi basıncı: 23,43 ±1,7, 23,60 ±1,1 mmHg (p=0,856), Kornea kalınlığı: 557,7 ± 39,7, 560,3 ± 25,1 mikron (p=0,976) ve optik sinir başı çukurluk oranı: 0,41 ± 0,09, 0,40 ± 0,07(p=0,373) idi.

İlaç kullanımı sonrası her iki grupta göz tansiyonlarında anlamlı düşme gözlemlendi (p<0,05, Wilcoxon işaret test). İki grup arasında fark saptanmadı (p>0,05, Mann Whitney-U).

Schirmer I testi sonucu, prezervansız timolol maleat kullanan grup 1'de ilaç öncesi: 11,18±3,9 mm, 1.ayda: 10,0±5,3 mm ve 3.ayda: 11,43±4,6 mm iken BDD prezervanlı timolol maleat kullanan grup 2'de ilaç öncesi 12,5±5,1 mm, ilaç sonrası 1.ayda: 13,1±3,7 mm ve 3.ayda: 12,2±2,3 idi.

Schirmer I skala değerleri ise grup 1'de ilaç öncesi 3,8±0,9, ilaç sonrası 1. ayda 3,37±1,2 ve 3. ayda 3,6±1,01; grup 2'de ise ilaç öncesi 3,7±1,05, ilaç sonrası 1. ayda 4,20±0,7 ve 3. ayda 3,7±0,6 idi. Yapılan istatistiksel analizde, her iki grupta ortalama schirmer I ve skala değerleri arasında ilaç sonrası ve gruplar arası fark saptanmadı. (p>0,05, Mann Whitney-U, Wilcoxon işaret test).

Gözyaşı film tabakası kırılma zamanı (GKZ) grup 1'de ilaç öncesi 12,18±3,5 sn, ilaç sonrası 1. ayda 10,5±3,5 sn ve 3. ayda 10,9±4,1 sn; grup 2'de ise ilaç öncesi 10,8±4,4 sn, ilaç sonrası 1. ayda 11,9±3,6 sn ve 3. ayda 11,2±2,7 sn idi. Yapılan istatistiksel analizde iki grupta ortalama GKZ değerleri arasında ilaç sonrası ve gruplar arası fark saptanmadı. (p>0,05, Mann Whitney-U, Wilcoxon işaret test).

Boyanma skorları grup 1'de ilaç öncesi kornea: 0,20±0,42, nazal ve temporal konjunktiva: 0, toplam: 0,20±0,42, ilaç sonrası 1. ayda kornea: 0,80±0,42, nasal konjunktiva: 0,80 ±0,78, temporal konjunktiva 0,40±0,51, toplam skor: 2,0 ± 1,49 ve 3. ayda kornea: 0,70 ±0,48, nasal konjunktiva: 1,2 ±0,42, temporal konjunktiva 0,40 ±0,5, toplam skor: 2,3 ±1,1 iken (Tablo 1); grup 2'de ilaç öncesi kornea: 0,23±0,72, nasal konjunktiva 0,15±0,44, temporal konjunktiva: 0,14 ±0,36, toplam skor: 0,93±1,5, ilaç sonrası 1. ayda kornea: 1,37±0,71, nasal konjunktiva: 1,37±0,61, temporal konjunktiva 0,50±0,63, toplam skor: 3,18±1,6 ve 3. ayda kornea: 1,18±0,54, nasal konjunktiva: 1,06±0,77, temporal konjunktiva 0,62±0,50, toplam skor 2,87±1,45 idi (Tablo 2).

Her iki grupta ilaç kullanımı sonrası 1 ve 3. aylarda özellikle kornea boyanmasında ve toplam boyanma skorunda anlamlı artış saptandı. Gruplar boyanma skorları yönünden karşılaştırıldığında grup 2 de grup 1 e göre

Tablo 1. Grup 1 (Abak sistemi) de ilaç öncesi ve sonrası kornea boyanma skorları
* $p<0,05$, $p<0,01$ ** Wilcoxon isaret testi

Boyanma skorları	Kornea	Nazal kon.	Temporal kon	Toplam
İlaç öncesi	0,20 ± 0,42	0	0	0,20±0,42
1. Ay	0,80 ± 0,42	0,80 ± 0,78	0,40 0,51	2,0 ± 1,49
3. Ay	0,70 ± 0,48	1,2 ± 0,42	0,40 ± 0,5	2,3 ± 1,1
	p	p	p	p
İlaç ön-1.ay	0,01*	0,02*	0,04*	0,01*
İlaç ön-3.ay	0,02*	0,003**	0,04*	0,005**

Tablo 2. Grup 2 (BDD prezervanlı) de ilaç öncesi ve sonrası kornea boyanma skorları
* $p<0,05$, $p<0,01$ ** Wilcoxon isaret testi

Boyanma skorları	Kornea	Nazal kon.	Temporal kon	Toplam
İlaç öncesi	0,23 ± 0,72	0,15 ± 0,44	0,14 ± 0,36	0,93 ± 1,5
1. Ay	1,37 ± 0,71	1,37 ± 0,61	0,50 ± 0,63	3,18 ± 1,6
3. Ay	1,18 ± 0,54	1,06 ± 0,77	0,62 ± 0,50	2,87 ± 1,45
	p	p	p	p
İlaç ön-1.ay	0,05*	0,001**	0,09	0,002**
İlaç ön-3.ay	0,01*	0,01*	0,008**	0,004**

kornea boyanma skorlarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

İlaç sonrası 3. ayda konjunktivadan alınan impresyon sitolojisi örnekleri skuamöz metaplazi yönünden Nelson sistemine göre değerlendirildiğinde, grup 1'de üst kadranda %31,3 evre 0, %68,8 evre 1 ve alt kadranda %50 evre 0, %50 evre 1 saptanırken; grup 2'de üst ve alt kadranda %60,0 evre 0, %35 evre 1 ve % 5 evre 2 skuamöz metaplazi saptandı. Üst ve alt nazal kadradaki ortalama skuamöz metaplazi evreleri grafik 1'de görülmektedir. İstatistiksel analizde, Her iki grupta üst ve alt nazal kadrardan alınan impresyon sitoloji örneklerinde ilaç sonrası 3. ayda skuamöz metaplazi evresinde artış saptandı. ($p<0,05$, Wilcoxon işaret testi); İlaç öncesi ve ilaç sonrası 3. ayda skuamöz metaplazi evresinde gruplar arasında fark saptanmadı. ($p>0,05$, Mann Whitney-U) (Grafik 1).

İmpresyon sitolojisi ile alınan örneklerde mm^2 deki ortalama goblet hücre sayısı grup 1'de ilaç öncesi üst kadranda: $85,0\pm 34,8$, alt nazal kadranda: $79,4\pm 35$, 3. ayda üst kadranda: $72\pm 32,4$, alt nazal kadranda: $69\pm 37,0$ ve grup 2'de ilaç öncesi üst kadranda: $90,2\pm 71,2$, alt nazal

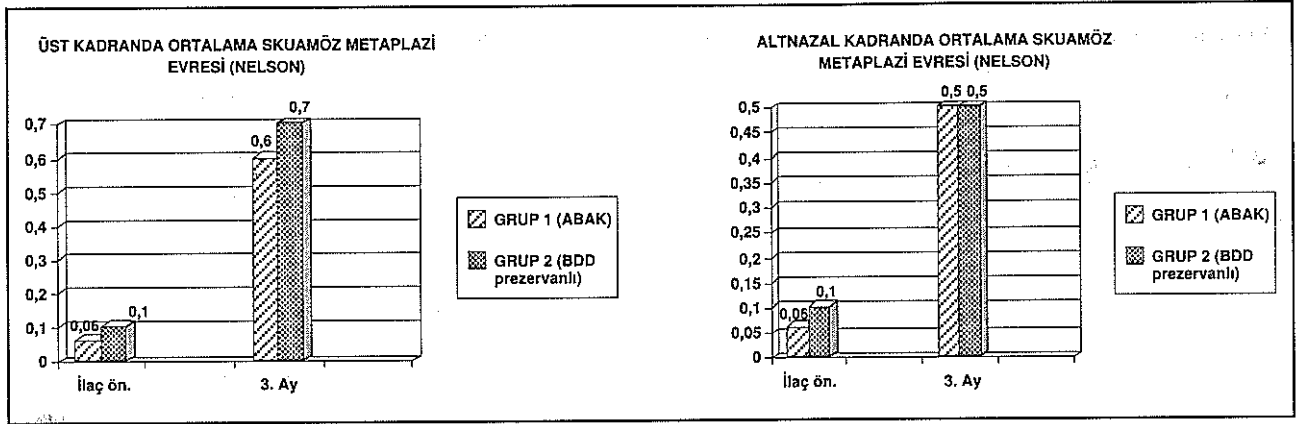
kadranda: $84,1\pm 41,0$, 3. ayda üst kadranda: $62,2\pm 30,6$ ve alt nazal kadranda $78,2\pm 41,0$ idi. İstatistiksel analizde, her iki grupta üst ve alt nazal kadrardan alınan impresyon sitoloji örneklerinde ilaç sonrası 3. ayda goblet hücre sayısında özellikle grup 2'de düşme gözlemlendi fakat arada istatistik olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$, Wilcoxon işaret testi)

İlaç öncesi ve ilaç sonrası 3. ayda goblet hücre sayıları arasında gruplara göre fark saptanmadı. ($p>0,05$, Mann Whitney-U)

TARTIŞMA

Topikal ilaçların glokom gibi kronik hastalıklarda uzun süreli kullanımının oküler yüzeyde toksik immünojenik ve patolojik değişiklikler oluşturduğu bilinmektedir (1). Uzun süreli prezervan içeren glokom ilacı kullanan kişilerde biyopsi örneklerinde konjunktiva ve tenon kapsülünde inflamasyon hücreleri ve fibroblast infiltrasyonu gösterilmiştir (9). Uzun süreli anti glokomatöz ilaç kullanımı sonucu oluşan konjunktiva değişiklikleri yapılacak olan trabekulektomi ameliyatının da etkin-

Grafik 1. Gruplara göre üst ve alt nazal kadrandan alınan impresyon sitolojisi örneklerindeki, ilaç öncesi ve 3. ayda ortalama skuamöz metaplazi evresi (Nelson)



liğini azaltabilir. Arıcı ve ark, 3 yıldan daha uzun antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda trabekulektomi başarı oranında düşme ve ameliyattan en az 1 sene sonra bile gözyaşı kırılma zamanı, schirmer I değerlerinde düşme, impresyon sitolojisinde ise bu hastalarda %55,5 oranında grade 3 skuamöz metaplazi bildirmektedirler (10).

Çok dozlu göz damlalarında anti mikrobiyal etki sağlamak ve aktif ilacın biodegradasyonunu engellemek amacıyla prezervan maddeler kullanılmaktadır. Fakat özellikle uzun süreli tedavi gören ve birden fazla ilacı günde birkaç defa kullanmak zorunda kalan hastalarda bu maddeler birikerek sitotoksik etkiler oluşturabilmektedirler (2). Gözde prezervan maddelerden özellikle amonyum bileşiklerinin atılımı çok yavaştır ve 7 güne kadar doku içinde kalabileceği gösterilmiştir (11). Glokom ilaçlarında kullanılan prezervan maddeler en sık olarak Benzalkonyum klorid (BAK) ve daha az sıklıkla benzododecinium bromid (BDD) ve stabilize oksikloro kompleks-purite (SOC)'dir. BAK ve BDD benzer etkiye sahip amonyum bileşikleridir ve deterjan prezervan olarak adlandırılırlar; lipozomlar veya hücre içi vakuollere yerleşerek hasar oluşturan bu maddeler hücreler tarafından nötralize edilemez (2). Göz yüzeyindeki hasardan; gözyaşı film tabakasını bozan deterjan etkisi, kornea epiteli üzerindeki musin tabakasının zayıflaması, hücre düzeyinde oksidatif stres ve düşük konsantrasyonda apoptoz- yüksek konsantrasyonda nekrotik etki, kornea, konjonktiva epiteline toksik etki ve immunoallerjik reaksiyonlar (12) gibi değişik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (5,11,12). BAK içeren timolol maleat kullanan hastalarda inflamasyon işaretleri olan HLA-DR ve ICAM-1 oranında artış buna karşılık goblet hücre oranında düşme ve musin işaretleyicileri olan anti-M1/MUC5AC antikor oranında düşme gösterilmiştir (1). Ayrıca invitro olarak BAK'ın konjonktiva yanında insan trabekulum hücrelerinde de apoptozu artırdığı ve glo-

komda trabekular hücre ölümüne sebep olabileceği gösterilmiştir (13).

Uzun süreli timolol, timolol+pilokarpin kombine veya pilokarpin kullanan hastaları kontrol grubu ile oküler yüzey değişiklikleri yönünden karşılaştıran pek çok çalışmanın sonuçları benzerdir. Uzun süreli pilokarpin kullanımının gözyaşı fonksiyon testleri, goblet hücre yoğunluğu ve epitel morfolojisinde belirgin etkisi saptanmazken, timolol ve kombine ilaç kullanımının gözyaşı fonksiyon testlerinde bozulma (schirmer, GKZ), goblet hücre yoğunluğunda önemli derecede azalma ve epitelde skuamöz metaplaziye sebep olduğu görülmüştür (3,14).

Glokomda kombine tedavinin kullanılan ilaç sayısı ile orantılı olarak konjonktiva impresyon sitolojisinde ileri evre skuamöz metaplazi görülme oranını artırdığını öne süren (15,16) yazarlara karşılık olarak Turaçlı ve ark 3 ayı geçen tedavilerde sitolojik evre ile medikasyonun tipi, süresi veya sayısı ile bağlantı saptamamış ve bulgularını konjonktiva metaplazisindeki ana faktör olan benzalkonyum klorürün çalışmadaki tüm glokom ilaçlarında ki ortak prezervan madde olmasına bağlamış ve cerrahi tedavinin teşhisden sonraki ilk 3 ay içinde yapılmasının daha faydalı olacağını belirtmişlerdir (4). Nuzzi ve ark da sadece BAK uygulamasından 3 ay sonra bile ciddi konjonktiva ve gözyaşı değişiklikleri saptamışlardır (16). Hong ve ark ise sabit timolol+ dorzolamid ve timolol+latanoprost tedavi gruplarında timolol velatanoprost monoterapisine göre impresyon sitolojisinde daha fazla skuamöz metaplazi gözlemlemiş ve damla sıklığının konjonktiva epitel hasarı üzerinde etkisinin fazla olmadığını bildirmişlerdir (17).

Son yıllarda prezervanların toksik etkilerini azaltarak ilaç tolerabilitesini arttırmak amacıyla çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla prezervanla toplam karşılaşma miktarını azaltmak için günde bir defa kullanımı öneri-

len damlalar üretilmektedir. Timolol maleat ve %0,012 BDD ve Gehrte içeren preparatta gellan solüsyonu pre-korneal gözyaşı filmiyle temas ettiğinde jel formuna dönüşür ve ilacın kornea yüzeyi ile olan teması artar. Fakat bir görüşe göre jel formundaki ilacın tek doz kullanımı aktif madde yanında prezervan maddeninde kornea üzerindeki kalım süresini arttırabilir. Deneysel tavşan çalışmalarında prezervanlı ve prezervan içermeyen timolol maleat preparatları arasında histolojik etki açısından konjunktiva epiteli ve stromasında fark saptanmamış fakat özellikle BDD içeren uzun etkili jel formundaki timolol maleat ile kornea epitelinde inceleme ve stroma ödeminde artış bildirilmiştir (5).

BDD içeriğinin kornea epitelini hasarladığı ve bu durumda daha fazla kornea hasarı gelişebileceği gösterilmiştir (1,5). Bizim çalışmamızda da benzer olarak BDD prezervan içeren timolol maleat kullanılan grup 2'de kornea boyanma skorunun anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

İnsan konjunktiva hücre kültürlerinde glokom ilaçları ve prezervan maddelerin etkilerini araştıran Takahashi ve ark. BAK oranı %0,005 üstünde toksik etki gözlemlenmesine rağmen prezervan içermeyen pilokarpin ve timolol preparatlarında toksite oluşmadığını bildirmektedirler (18). Evsen ve ark. Daha önceden BAK içeren timolol maleat kullanan hastalarda prezervan içermeyen forma geçtikten sonraki 1 ve 2. aylarda schirmer I testi, gözyaşı kırılma zamanı ve rose-bengal ile boyanma paterninde düzelleme ve impresyon sitolojisi ile evre 0 oranında artış bildirmektedirler (19).

Normal kişilerde ortalama üst bulber konjunktiva goblet hücre sayısı 454-418 arasında bildirilmektedir ve prezervan içeren timolol maleat damla kullanımın goblet hücre yoğunluğunda azalma oluşturduğu gösterilmiştir (3,20).

Topikal beta-bloker ilaçların ön yüzeyde oluşturdukları etkilerin mekanizması bilinmemektedir. Prezervan maddeler yanında aktif madde olan timolol maleat ve beta reseptör blokajına sekonder alfa reseptör etki artışı ile oluşabilecek vazokonstriksiyon ve dolaşım azalması ve inflamatuvar etkide oluşan hasarlardan sorumlu olabilir (21 Manni).

Göz yaşı yapımından sorumlu olan oküler yüzey-lakrimal bez fonksiyonel ünitesinin lakrimal bezin beta adrenerjik agonistlerle uyarılması sonucu oluştuğu düşünülürse beta blokerlerin göz yaşı yapımı ve oküler yüzeydeki etkisi direk olarak gözyaşı yapımı inhibe edilmesi yoluyla olabilir. Gözyaşı azalması bazı çalışmalarda beta blokerlerin korneada oluşturduğu hipoestezi veya gözyaşı bezinde protein sekresyonunun adrenerjik

blokajına bağlanmaktadır (22) ve bu bilgiler bizim çalışmamızda grup 2'de prezervan içeren ve içermeyen timolol maleat kullanan hastalarda gözyaşı fonksiyon testlerinde azalma saptamamız ile çelişmektedir fakat oluşan subklinik inflamasyon teorisi skuamöz metaplazi evresinde artış ve goblet sayısında düşme gözlemimizi açıklayabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda; 3 aylık takip evresi sonunda; Her iki ilaç grubunda da kornea ve konjunktiva boyanma skorları ve impresyon sitolojisinde evre derecesinde artış saptandı. Buna karşılık, hiçbir hastada ciddi evre 3 skuamöz metaplazi ve goblet hücre sayısında ve gözyaşı fonksiyon testlerinde anlamlı bozukluk gözlenmemesi sebebiyle oluşan ön yüzey hasarının kabul edilebilir sınırlar içinde olduğunu düşünmekteyiz. Oluşan ön yüzey hasarında iki grup arasında kornea boyanma skoru dışında anlamlı fark saptanmaması; prezervan maddeler yanında; aktif madde olan timolol maleat 'ında kısmen sorumlu olduğunu göstermektedir. Bu konuda daha uzun süreli çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pisella PJ, Lala E, Parier V, Brignole F, Baudouin C. Effects of preservatives on the conjunctiva: a comparative study of beta-blocker eye drops with and without preservatives in glaucoma patients. *J Fr Ophthalmol* 2003 Sep;26(7):675-9.
2. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18(5):205-215.
3. Ünlü K, Aksunger A, Karakaş N, Nergiz Y, Çelik Y. Farklı antiglokomatöz ilaçların uzun süreli kullanımının oküler yüzeye olan etkisinin karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji* 1999;6(4):353-56.
4. Turaçlı E, Budak K, Kaur A, Mizrak B, Ekinci C. The effects of long term topical glaucoma medication on conjunctival impression cytology. *Int Ophthalmol* 1997;21(1):27-33.
5. Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, Debbasch C, Baudouin C. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res.* 2000;32:3-8.
6. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107(4):631-639.
7. Nelson JD, Havener VR, Cameron D: Cellulose acetate impressions of the ocular surface. *Dry eye states.* *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869-72.
8. Novack GD. Ophthalmic beta-blockers since timolol. *Survey Ophthalmol* 1987;31:307-27.
9. Sherwood MB, Grierson I., Millar L, Hitchings R. Long term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the

- conjunctiva and tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989;96:327-335.
10. Arıcı MK, Topaklara A, Güler C, Sema D. Uzun süre topikal antiglokomatöz ilaç kullanımının trabekulektomi başarısı ve konjonktival yüzeye etkisi. *MN Oftalmoloji Dergisi* 1997;4(1):57-60.
 11. Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, Warnet JM, Rat P, Baudouin C. Quaternary ammoniums and other preservatives contribution in oxidative stress and apoptosis on change conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; Mar;42(3):642-52.
 12. Fisher AA. Allergic contact dermatitis and conjunctivitis from benzalkonium chloride. *Cutis*. 1987;39:381-83.
 13. Hamard P, Blondin C, Debbasch C, Warnet JM, Baudouin C, Brignole F. In vitro effects of preserved and unpreserved antiglaucoma drugs on apoptotic marker expression by human trabecular cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003 Dec.;241(12):1037-43.
 14. Elçioğlu M, Gözüm N, Urgancıoğlu M, Türker G. Pilocarpin ve/veya timolol maleat kullanan hastalarda konjunktiva sitolojisinin ve gözyaşı fonksiyon testlerinin özellikleri. *TOD 23.Ulusal Kongresi Bülteni*. Adana 1989;1:324-6.
 15. Brandt JD, Wittpen JR, Katz LJ, Steinmann WN, Spaeth GL. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long term topical medication. *Am J Ophthalmol* 1991 Sep 15;112(3):297-301.
 16. Nuzzi R, Finazzo C, Cerruti A. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and the lachrymal response. *Int. Ophthalmol*. 1998;22:31-35.
 17. Hong S, Lee CS, Seo KY, Seong GJ, Hong YJ. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:185-186.
 18. Takahashi N. Cytotoxic effects of antiglaucoma agents on cultured human conjunctival cells. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1981;85:1046-52.
 19. Evsen SD, Evren Ö, Han Ö, Gürsel E. Oftalmik solüsyonlardaki prezervan maddelerin gözyaşı fonksiyonları ve oküler yüzeydeki toksik etkisi. *MN Oftalmoloji Dergisi* 2005;12(2):146-51.
 20. İrkeç M, Saatçi O, Alp B, Memiş L. Betabloker kullanımına bağlı konjunktiva değişiklikleri ve oküler pemfigoidin histopatolojik olarak incelenmesi. *TOD 22.Ulusal Kongre Bülteni*. Konya. 1988:1:96-99.
 21. Manni G, Centofanti M, Oddone F, Parravano M, Bücci MG. Interleukin-1 β tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative free non selective beta blockers. *Am J Ophthalmol* 2005;139:72-77.
 22. Bromberg BB. Autonomic control of lacrimal protein secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:110-122.