

Oftalmik Solüsyonlardaki Prezervan Maddelerin Gözyaşı Fonksiyonları ve Oküler Yüzeydeki Toksik Etkisi *

Sina DEVECİ EVSEN*, Özlem EVREN**, Özge HAN***, Emin GÜRSEL****

ÖZET

Amaç: Oftalmik solüsyonlarda sıklıkla kullanılan bir prezervatif olan benzalkonyum klorürün oküler yüzey ve gözyaşı filmi fonksiyonları üzerindeki toksik etkisini ve bu etkinin geri dönüşebilirliğini incelemek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya primer açık açılı glokom (PAAG) veya oküler hipertansiyon (OHT) nedeniyle timolol maleat (%0.5) kullanan 19 hastanın 38 gözü çalışmaya alındı. Gözyaşı filmi fonksiyonları ve oküler yüzey değişiklikler Schirmer I testi, floresein kırılma zamanı (FKZ), rose bengal ile boyanma, impresyon sitolojisi ile değerlendirildi. Daha sonra medikasyon prezervansız timolol maleat ile değiştirildi ve bütün testler 1. ve 2. aylarda tekrarlandı. Ayrıca her takipte hastaların göziçi basıncı (GİB) ölçüldü.

Bulgular: Prezervanlı timolol maleat kullanırken Schirmer I testi ortalaması 7.05 mm/5dak idi ($p<0.002$). Hastalar prezervansız damlaya geçildikten sonra 9.8 mm/5 dk'ya yükseldi. Başlangıçta FKZ 8.29 sn idi ve prezervansız damla kullanırken 13.18 sn'ye ulaştı ($p<0.01$). Hastalar prezervan içeren göz damlası kullanırken gözlerin %19'u rose bengal ile boyandı, prezervansız damla kullanımının 2. ayında %5 düzeyine düştü ($p=0.001$). Prezervanlı timolol maleat kullanılan dönemde impresyon sitolojisi incelemesi gözlerin %50'sinin evre 0'da olduğunu gösterdi. Prezervansız damla kullanımından 2 ay sonra %76.3'e yükseldi ($p=0.02$). Prezervanlı ve prezervansız medikasyonlar arasında etkinlik olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Kronik benzalkonyum klorür maruziyeti gözyaşı filmi fonksiyon testlerinde bozulma, oküler yüzey biyolojik boyanmasında artış, konjonktivada skuamoz metaplazi ve goblet hücre kaybı ile sonuçlanmaktadır. Bütün bu değişiklikler prezervansız damlaya geçildikten sonra normale dönmeye başlamaktadır.

Anahtar Kelimeler:

Benzalkonyum klorür, Gözyaşı fonksiyon testleri, Oküler yüzey, Skuamoz metaplazi

Toxic Effect of Preservative Material in Ophthalmic Solutions on Tear Functions and Ocular Surface

SUMMARY

Purpose: To investigate the toxic effect of benzalkonium chloride, a preservative that is commonly used in ophthalmic solutions, on ocular surface and on tear film functions and also reversibility of this effect.

Material and Method: Thirtyeight eyes of 19 patients using timolol maleat (0.5%) because of primary open angle glaucoma (POAG) or ocular hypertension were included in the study. The changes in the tear film functions and the ocular surface were evaluated by Schirmer I test, fluorescein break up time (BUT), rose bengal staining and impression cytology. Then the medication was switched to preservative free timolol maleat and all tests were repeated at 1st and 2nd months. In addition intraocular pressures were measured at each follow up.

Results: The mean of Schirmer I tests while using timolol maleat with preservative was 7.05 mm/5 min. It increased to 9.8 mm/5 min when patients were switched to preservative free drop ($p<0.002$). At the beginning the fluorescein BUT was 8.29 sec and was increased to 13.18 sec while using preservative free drop ($p<0.01$). While 19% of the eyes were stained with rose bengal when the patients were using preservative containing eye drop, it decreased to the level of 5% at the 2nd month of preservative free drop usage ($p=0.001$). Impression cytology evaluation showed that 50% of the eyes were at stage 0 while using timolol maleat with preservative. It increased to 76.3% after 2 months of preservative free drop usage ($p=0.02$). There was no significant difference between the effectiveness of medications with and without preservative ($p>0.05$).

Conclusion: Chronic exposure to benzalkonium chloride results in worsening of tear film function tests increase in biological staining of ocular surface, squamous metaplasia in conjunctiva and loss of goblet cells. All these changes reverse to normal after switching to preservative free drop

Key Words:

Benzalkonium chloride, Tear film function tests, Ocular surface, Squamous metaplasia

Giriş

Konjonktiva topikal ilaçlar için pasif yarı geçirgen bir bariyerdir. Epitel, stroma ve sekretuar hücrelerden oluşmuştur. Sekretuar kısmı goblet hücreleri, Henle kriptaları, Manz bezleri, Wolfring ve Krause olmak üzere aksesuar lakrimal bezler oluşturmaktadır.¹ Kronik ilaç kullanımı konjonktiva için kronik bir streştir. Bu strese konjonktiva total tolerans gösterebileceği gibi skatrizan konjonktivit ile de sonuçlanabilir.² Topikal medikasyonun konjonktiva üzerindeki olumsuz etkileri ilacın türü, sayısı, prezervan maddesi, kombinasyon tedavisindeki etkileşim, tedavi süresi ve uygulama sıklığına bağlıdır.²

Günümüzde hala birçok ilacın bileşiminde kontaminasyonu engellemek amacıyla prezervan madde bulunmaktadır.³ En sık kullanılanlardan biri katyonik bir sürfaktan olan ve deterjan yapısındaki benzalkonyum klorürdür (BAK).³ Gözyaşı filmi içerisinde %0.01'den daha yüksek konsantrasyonda yıkıcı etki oluşturur.⁴ BAK'ın minimum bakterisidal konsantrasyonu Gram (+)'ler için 5 µgr/ml = %0.0005; Gram (-)'ler için 100 µgr/ml = %0.01'dir.⁵ Göz damlalarında bulunan BAK konsantrasyonu %0.004-%0.02 arasındadır.⁶ İn-vitro modellerde % 0,007'lik BAK'ın 100 sn uygulandığında konjonktival hücrelerin %50 sinde lizis oluşturduğu gözlenmiştir.⁵

Gözyaşı evaporasyonunu engelleyen lipid tabakadır ve BAK lipid tabakasına girmekte ve deterjan etkisi ile onu bozmaktadır.^{7,8} Çalışmamızda kullanılan β blokör COMOD sistemine göre (çok kullanımlı tek doz= continuous mono dose) hazırlanmıştır. Bu sistem çift katmanlı bir torba; bu torbanın içinde bulunan solüsyona bir ucu daldırılmış ve torbanın üzerine monte edilmiş dozlama sisteminden oluşur.⁹

İmpresyon sitolojisinde kullanılan milipor selüloz asetat filtre kağıtları biyolojik açıdan inerttir, filtre porları submikroskopiktir ve immersiyon yağı ile saydamlaşır.¹⁰ Sitolojik örnekler fiksasyon ve boyama işlemleri sonrasında Nelson sınıflamasına göre evrelendirildiler.¹¹ Nelson sınıflamasında evre 0 normal konjonktiva yapısıdır. Epitel hücreleri küçük oval veya yuvarlaktır. Nükleus/stoplazma oranı 1/2'dir. Goblet hücreleri yoğun ve büyüktür. Evre 1'de epitel poligonalleşir, büyür. Hücre çekirdeği küçülür ve nükleus/stoplazma oranı 1/3'tür. Goblet hücreleri azalmaya başlar. Evre 2'de ise epitel hücreleri çok daha büyük ve poligonaldir. Nükleus/stoplazma oranı 1/4-1/5'tir. Goblet hücreleri nadirdir ve sınırları belirsizdir. Evre 3'te epitel hücreleri oldukça geniş ve çekirdekleri piknotiktir veya tamamen kaybolur. Nükleus/stoplazma oranı 1/6 veya daha küçüktür. Goblet hücreleri kaybolmuştur.¹¹

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2002 ve Ocak 2003 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi 2. Göz Kliniği glokom birimine başvuran ve takip edilen monoterapi olarak timolol maleat %0.5'lik (Timoptic® %0.5; Merck Sharp & Dohme) kullanan 19 hastanın 38 gözü çalışmaya alındı.

Hastaların kontakt lens kullanım hikayesi, son 3 ay içinde oküler inflamasyon, enfeksiyon ve güvenilir aplanasyonu engelleyecek problemi bulunmamaktaydı. Oküler yüzey hastalığı (oküler pemfigoid, keratokonjonktivitis sikka, oküler herpes), geçirilmiş göz cer-

rahisi hikayesi yoktu. Göziçi basıncı veya gözyaşı sekresyonunu etkileyebilecek β adrenerjik agonist, antikolinergik, bromheksin gibi ilaç kullanımı olan ve yine kalp yetmezliği, sinüs bradikardisi, 2°/3° AV blok, bronşial astım ve KOAH gibi β blokör kullanımına engel oluşturacak hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların gözyaşı etkileyebilecek romatizmal veya cilt hastalığı bulunmamaktaydı.

Sistemik olarak 3 hastada diyabet, 5 hastada hipertansiyon, 2 hastada diyabet ve hipertansiyon vardı.

PAAG veya OHT nedeniyle (%0.5 timolol maleat) damla kullanan hastalarımızdan 19'u çalışmaya alındı. Aynı tedavi protokolünü en az 3 ay kullanmış olmaları şartı kondu. İlaç temizlenme periyodu bırakılmaksızın prezervansız damlaya (Timo-COMOD® %0.5; Bi-em İlaç) geçildi. Çalışma amacı anlatıldı. Kabul eden hastalar çalışmaya alındılar.

Hastaların 14'ü kadın, 5'i erkek ve yaş ortalaması 64.3±8.2 (30-74) idi. Hastaların görme keskinlikleri ölçüldü, ön ve arka segment biyomikroskopik muayeneleri yapıldı. GİB'ları gözyaşı fonksiyon testleri uygulandıktan sonra, damla kullanımından en az 3 saat geçmiş olması şartıyla Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü.

Gözyaşı fonksiyonlarının ölçümü Schirmer I testi ve ardından FKZ ile yapıldı. Floresein kırılma zamanı her bir göz için iki kez tekrarlanıp ortalaması alındı. Oküler yüzey değişiklikleri rose bengal ile biyolojik boyama ve ardından alt nazal bulbar konjonktivadan alınan impresyon sitolojisi ile değerlendirildi. İmpresyon sitolojisi için Sellülöz Asetat Sartorius SM 11107-025, 0.2 µm porlara sahip 25 mm'lik disk çaplı kağıtlar 4 parçaya bölünerek V harfi şekline getirilip kullanıldı. Çalışma hastalarının BAK (+) damla kullandıkları dönemde yapılan Schirmer I testi ve FKZ ölçümleri, prezervansız damla kullanımının 1. ve 2. ayında elde edilen değerler ile ayrı ayrı karşılaştırıldı. Ayrıca 1. ve 2. ay ölçümleri kendi aralarında karşılaştırıldılar Aynı testler hastalar prezervanlı damla kullanırken ve prezervansız damla kullanımının 1. ve 2. ayında uygulandı.

Benzalkonyum klorürün GİB düzenlenmesinde, ilaç etkinliğinde değişikliğe neden olup olmadığı GİB ölçülerek karşılaştırıldı. Her dönemde hastaların subjektif şikayetleri soruldu (batma, yanma, kızarıklık). Üç şikayetten biri veya daha fazlasına sahip olan hastalar şikayet 'var' şikayeti olmayanlar ise şikayeti 'yok' olarak gruplandırıldı. Oküler yüzey biyolojik boyanması değerlendirilirken, hastalarımızın ağır kuru göz bulguları olmadığından Van Bijsterveld'in tanımladığı skorlama sistemi¹² kullanılmadı. Hastalar 'boyanma var' veya boyanma yok' şeklinde iki grupta incelendi. Konjonktiva örnekleri aynı hekim tarafından impresyon sitolojisi yöntemi ile alındı. Ankara Numune Hastanesi patoloji kliniğinde tek hekim tarafından Nelson evreleme sistemine göre kör olarak değerlendirildi.

Çalışma aynı hasta grubu üzerinde yapıldığından yaş, cinsiyet veya sistemik hastalıklar gibi özellikler açısından istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Schirmer I testi ve FKZ sonuçları Wilcoxon işaret testi ile, GİB ölçümleri student t-testi ile karşılaştırıldı. rose bengal ile boyanma ve impresyon sitolojisi sonuçları ki-kare testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Schirmer I testi sonuçları ortalamaları Tablo 1'de izlenmektedir. Ortalama 7.05±4.41 mm/5dk'dan 1. ayda 8.26±4.53 ve 2. ayda

9.80±5.24 mm/5dk'ya yükseldi. Sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.002$).

Tablo 1. Benzalkonyum klorür (BAK) içeren damla kullanılırken ve içermeyen damlaya geçildikten sonra 1. ve 2. aylarda ölçülen Schirmer 1 testi ortalamaları

	Schirmer 1 TESTİ Sonuçları (mm/5dk.)*	Toplam Göz Sayısı
Bak (+) Damla Kullanımı	7.05±4.41	38
Bak (-) Damla Kullanımı-1	8.26±4.53	38
Bak (-) Damla Kullanımı-2	9.80±5.24	38

mm/5dk±standart sapma

Prezervan içeren damla kullanımında ortalama FKZ 8.29±3.46 sn idi. Damla değiştirildi ve 1. ayda ortalama 11.74±3.86sn; 2. ayda ise 13.18±3.58sn'ye yükseldi. Gruplar arasındaki ölçüm farkı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Sonuçlar Tablo 2'de izlenmektedir. Prezervansız (BAK(-)) damla kullanımının 1. ve 2. ayı arasındaki farklılık da anlamlıydı ($p=0.013$).

Tablo 2. Benzalkonyum klorür (BAK) içeren damla kullanılırken ve içermeyen damlaya geçildikten sonra 1. ve 2. aylarda ölçülen floresein kırılma zamanı (FKZ) ortalamaları

	Floresein Kırılma Zamanı (Sn)*	Toplam Göz Sayısı
Bak (+) Damla Kullanımı	8.29±3.46	38
BAK (-) Damla Kullanımı-1	11.74±3.86	38
BAK (-) Damla Kullanımı-2	13.18±3.58	38

*sn±standart sapma

Her üç dönemde ölçülen GİB ortalamaları Tablo 3'te görülmektedir. Ölçümler karşılaştırıldığında elde edilen fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$).

Tablo 3. Benzalkonyum klorür (BAK) içeren β blokör damla kullanılırken ve içermeyen β blokör damlaya geçildikten sonra 1. ve 2. aylarda ölçülen göziçi basıncı (GİB) değerleri ortalamaları

	GİB Ölçümleri (Mmhg)*	Toplam Göz Sayısı
Bak(+) Damla Kullanımı	17.40±3.20	38
Bak(-) Damla Kullanımı-1	16.53±2.50	38
Bak(-) Damla Kullanımı-2	16.11±2.60	38

*mmHg±standart sapma

Rose bengal ile boyanma olan ve olmayan göz sayısı ve tüm gözler içindeki yüzdeleri Tablo 4'te görülmektedir. Prezervanlı damla kullanımında 19 gözde boyanma varken BAK (-) β bloköre geçildikten sonra 1. ayda 9, 2. ayda 5 gözde boyanma olduğu izlendi. Bu fark anlamlıydı ($p=0.001$).

Tablo 4. Benzalkonyum klorür (BAK) içeren damla kullanılırken ve içermeyen damlaya geçildikten sonra 1. ve 2. aylarda Rose-Bengal ile boyanma izlenen ve izlenmeyen göz sayısı ve yüzdesi

	Rose-Bengal ile Boyanma		Toplam Göz Sayısı
	Var	Yok	
Bak(+) Damla Kullanımı	19*(%50.0)	19 (%50.0)	38 (%100)
Bak(-) Damla Kullanımı-1	9 (%23.7)	29 (%76.3)	38 (%100)
Bak(-) Damla Kullanımı-2	5 (%13.2)	33 (%86.8)	38 (%100)

*Göz sayısı ve toplam gözler içindeki %

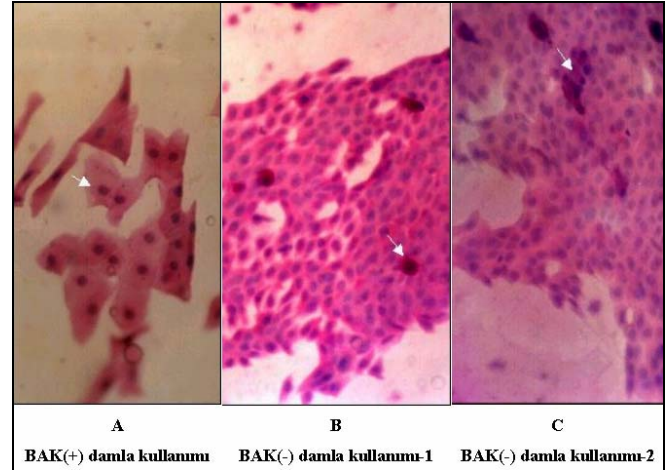
İmpresyon sitolojisi ile elde edilen örneklerin Nelson sınıflamasına göre belirlenen evrelere giren göz sayısı ve toplam gözler içindeki yüzdeleri Tablo 5'de belirtilmektedir. Benzalkonyum klorür içeren timolol maleat kullanımında 19 göz evre 0 da idi. Damla değiştirildikten sonra 1. ayda evre 0'daki göz sayısı 26'ya, 2. ayda 29'a yükseldi. Normal konjonktiva yapısına dönüşüm göstergesi olan bu artış anlamlıydı ($p=0.02$).

Tablo 5. Benzalkonyum klorür (BAK) içeren damla kullanımında ve içermeyen damlaya geçildikten sonra 1. ve 2. aylarda impresyon sitolojisi evrelerinin karşılaştırılması

	İmpresyon Sitolojisi Evresi				Toplam Göz Sayısı
	0	1	2	3	
Bak(+) Damla Kullanımı	19*(%50.0)	13 (%34.2)	4 (%10.5)	2 (%5.3)	38 (%100)
Bak(-) Damla Kullanımı-1	26 (%68.4)	10 (%26.3)	2 (%5.3)	0 (%0.0)	38 (%100)
Bak(-) Damla Kullanımı-2	29 (%76.3)	8 (%21.0)	1 (%2.7)	0 (%0.0)	38 (%100)

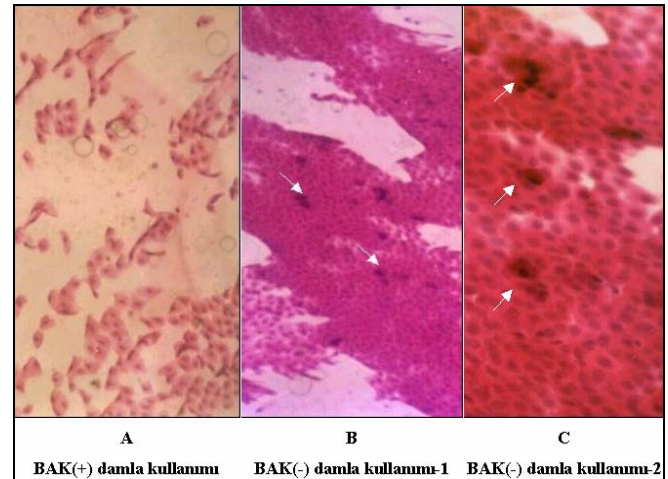
*Belirli bir evreye giren göz sayısı ve incelenen tüm gözler içindeki %

Oküler yüzeyde oluşan bu düzelme Şekil 1, 2 ve 3'te izlenmektedir.



Şekil 1. 14 Numaralı hastanın sağ gözüne ait impresyon sitolojisi görüntüleri

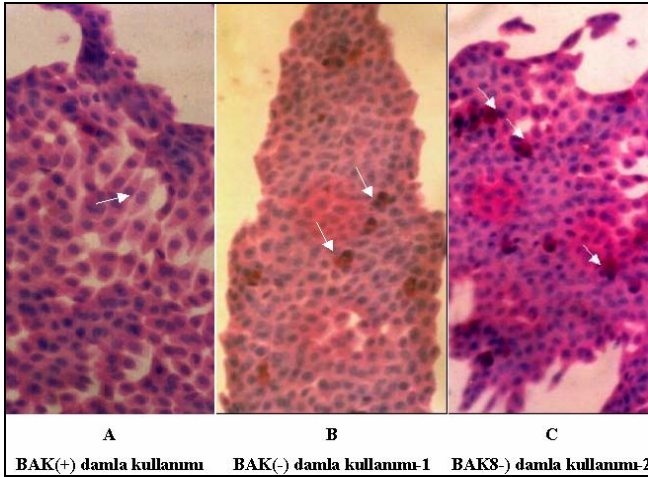
Şekil 1A BAK (+) damla kullanan hastanın skuamöz metaplaziye uğramış konjonktiva örneğidir. Evre 3 olarak değerlendirilen bu örnekte hücrelerin poligonal, nükleusların piknotik (ok işareti), nükleus/stoplazma oranının 1/5-1/6 olduğu görülmektedir. Goblet hücresi izlenmemektedir. Aynı hastanın BAK (-) damla kullanımının 1. ayında alınan konjonktiva sitolojisi (Şekil 1B) evre 0 olarak değerlendirildi. Epitel hücre morfolojisi düzeldi, normal oval yapılarını kazandılar ve nükleus/stoplazma oranı 1/2'ye ulaştı. Ayrıca goblet hücresi (ok işareti) izlenmeye başladı. Şekil 1C ise 2. aya ait preparattır. Burada ise goblet hücrelerinin arttığı ve gruplar halinde olduğu (ok işareti) izlenmektedir.



Şekil 2. 12 Numaralı hastanın sağ gözüne ait impresyon sitolojisi görüntüleri

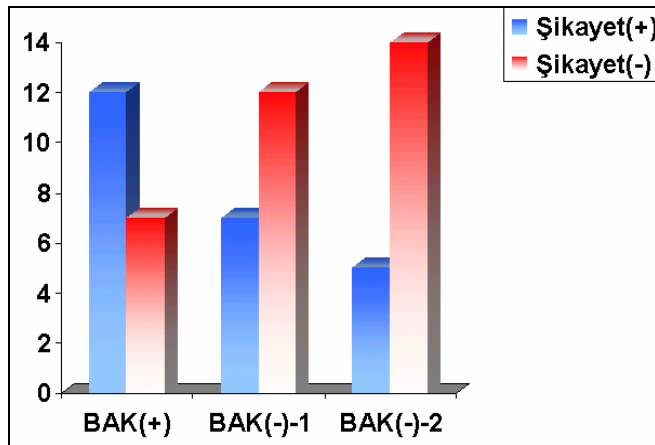
Şekil 2A,B,C de bir başka hastanın konjonktival skuamoz metaplaziden normal konjonktiva yapısına geçişi izlenmektedir (ok işaretleri goblet hücrelerini göstermektedir).

Şekil 3A'da ise bir başka hastanın BAK (+) damla kullanım dönemindeki konjonktiva örneğidir. Sitoloji evre 1'dedir. Epitel morfolojisinde bozulma başlamıştır (ok işareti). Nükleus/stoplazma oranı 1/2-1/3 ve alınan örnekte goblet hücresi izlenmemektedir. Resim-3B damla değişiminin 1. ayını göstermektedir. Konjonktiva epitel oval, goblet hücreleri (ok işareti) belirgindir. Şekil 3C'de ise goblet hücrelerinin 2. aydaki artışı ve gruplar halinde izlendiği (ok işareti) görülmektedir.



Şekil 3. 11 Numaralı hastanın sol gözüne ait impresyon sitolojisi görüntüleri

Şekil 4'de hastalar her üç dönemde subjektif şikayetlerinin varlığı açısından değerlendirilmiştir. Prezervanlı damla kullanımında 12 hastanın şikayeti varken prezervansız damlaya geçildikten sonra şikayeti olan hasta sayısı 1. ayda 7'ye 2. ayda 5'e inmiştir.



Şekil 4. Benzalkonyum klorür içeren damla kullanımında ve içermeyen damlaya geçildikten sonra hastaların subjektif şikayetlerinin dağılımı

y, eksenii hasta sayısını; x eksenii ilaç kullanım dönemlerini göstermektedir.

Tartışma

Beta blokörlerin lokal veya sistemik kullanımının gözyaşı filmi üzerinde belirgin etkisi bulunmaktadır. Sistemik olarak lakrimal bez sekresyon hızını azaltır.¹³ Çalışmada kullandığımız her iki damlanın da içeriğinin aynı olması oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyonları ü-

zerinde prezervan maddeden kaynaklanan etkiyi ortaya koymamızı sağladığını düşünmekteyiz.

Turaçlı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cinsiyet ve yaş ile konjonktival metaplazi arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır.¹⁴ Bu nedenle çalışmamızda hastalara yaş sınırı konulmadı. Yaş ve cinsiyet farklılığı değerlendirilmeye alınmadı. Aynı çalışmada damla kullanımının 3. ayından sonra konjonktivada ek değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Hastalar aynı protokolü en az 3 ay kullanmış olmaları şartıyla çalışmamıza alındılar.

Özdemir ve arkadaşları proliferatif diabetik retinopatisi olan, metabolik kontrolü kötü ve fotokoagülasyon yapılmış hastalarda gözyaşı filmi ve fonksiyon testlerinde bozulma olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵ Hastalarımızdan diabetik olanlar belirtilen gruba girmediğinden diabetin etkisi gözönüne alınmamıştır.

Tseng'e göre goblet hücre kaybı skuamoz metaplazinin erken bulgusudur. Bunu hücrelerde keratinizasyon ve stratifikasyon takip eder.¹⁶

Thiomersal gibi bazı prezervan maddeler immünoallerjik reaksiyona neden olurken, BAK'ün ana etkisi direkt toksisite şeklindedir ve damla kullanılmaya devam edildikçe kümülatif bir etki ortaya çıkar. Benzalkonyum klorür konjonktival müsün tabakasının çözünmesine (kornea epitel yüzeyine yapışık/emilmiş) gözyaşı filmi-nin retraksiyonuna ve kuru alanların oluşmasına neden olur.

Pisella ve arkadaşlarının 36 tavşan gözünde yaptıkları çalışmada, prezervan madde içeren ve içermeyen damla formları arasında oküler tolerans açısından fark olmadığı ancak FKZ'na bakıldığında prezervansız damla kullanılan grupta çok daha yüksek olduğunu izlemişlerdir.¹⁷ Çalışmamızda da BAK içeren b blokör kullanan gözlerde FKZ=8.29±3.46 sn iken prezervansız damlaya geçildikten sonra bu değer 1.ayda 11.74±3.86 sn'ye, 2.ayda 13.18±3.58 sn'ye ulaştı. Bu yükselmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi. Yalvaç ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BAK'ün aköz tabaka yapımını azalttığı ve müsün tabakanın da yapısını bozduğunu belirtmişlerdir.⁷

De Saint Jean ve arkadaşları Chang'ın konjonktival hücre serisini 15 dakika boyunca %0.1; %0.25; %0.4'lük timololün BAK içeren ve içermeyen solüsyonları ile muamele edip hemen sonra ve 24 saat sonra incelemişlerdir. İnsan konjonktival hücre serisinde BAK içeren timololün, esas olarak geri dönüşümsüz sitotoksik hasar oluşturduğunu, hücre yaşama kapasitesi ve sayısında hızlı bir düşüşe neden olduğu izlemişlerdir. Bu değişim hücre boyutlarında azalma, kromatin kondansasyonu gibi morfolojik modifikasyonlar yaparken mitokondriyal apoptotik marker olan Apo 2.7'yi yükseltmiştir.¹⁸ Sonuç olarak apoptozisi indüklemiştir. Benzalkonyum klorür içermeyen solüsyonda erken dönemde hücre sayısında azalma olsa da 24 saat sonunda sabit kalmış ya da düzelmiştir ve morfolojik değişime rastlanmamıştır.¹⁸ Bu nedenle De Saint Jean ve arkadaşları mümkünse kronik oftalmik hastalıklarda prezervansız tek doz solüsyonların veya "çok kullanımlı prezervansız" (multiuse preservative-free) ilaçların kullanımını önermektedirler. Çalışmamızda kullandığımız prezervansız b blokör damla ülkemizde bulunan, COMOD sistemi ile hazırlanmış çok kullanımlı prezervansız nonselektif bir b blokördür.

Nuzzi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada topikal antiglokoma-töz olarak b blokör ve b blokör, pilokarpin kombinasyonunu kullanmışlardır. Bazal gözyaşı sekresyonunun 2 yıldan kısa sürede, ref-

leks sekresyonun 2 yıl sonunda azaldığını belirtmişlerdir.¹⁹ Çalışmamızda, prezervansız damlaya geçildikten sonra ilk iki ayda gözyaşı fonksiyonları ve oküler yüzeyde anlamlı bir düzelme olduğunu izlendi. Turaçlı ve arkadaşları major konjonktival değişikliklerin ilk üç ayda meydana geldiğini ancak bundan sonraki dönemin anlamlı etki oluşturmadığını belirtmişlerdir.¹⁴ Herreras ise metaplazi periyodunun ilk bir ay olduğunu savunmuştur.²⁰

Campagna ve arkadaşları 20 hastanın 35 gözünde yaptıkları çalışmada prezervan içeren timolol maleattan “ilacın temizlenme süresi” (washout periyodu) verilmeksizin prezervansız damlaya geçmişlerdir.²¹ Çalışmamızda hastalarımız glokom hastası olması nedeniyle “washout periyodu” bırakmadan BAK içermeyen timolol maleat kullanımına geçildi. Hastalarının GİB ölçümü, FKZ, oküler yüzeyin rose bengal ile boyanması, impresyon sitolojilerini 0, 1, 2, 3. aylarda değerlendirmişlerdir. GİB ölçümlerinde her iki damla formu arasında anlamlı bir fark izlenmemişlerdir.

Sasaki ve arkadaşları albino tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada BAK’ün ilaç absorpsiyonunu arttırdığını izlemişlerdir. Ancak bu artışın daha çok korneal absorpsiyonda belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Oküler yüzeyin büyük bir kısmını kaplayan konjonktivada ise daha az olduğunu savunmuşlardır. Bu nedenledir ki ilaç etkinliğinde belirgin bir fark oluşturmayacağını bildirmişlerdir.²² Çalışmamızda BAK içeren timolol maleat kullanırken ve BAK içermeyen timolol maleata geçildikten sonra 1. ve 2. aylarda yapılan GİB ölçümleri arasında fark yoktu ($p>0.05$).

Aynı çalışmada ölçülen FKZ ortalaması 7.9 sn iken 3. ay sonunda %17’lik bir artış göstererek 9.3 sn’ye ulaşmıştır. Çalışmamızda prezervanlı damla kullanırken hastaların ortalama FKZ=8.29 ±3.46sn iken prezervansız damla ile 1. ay sonunda 11.74±3.86 sn, 2. ay sonunda 13.18±3.58 sn’ye ulaştığı izlendi ($p=0.013$).

Campagna ve arkadaşları rose bengal ile biyolojik boyanma ve hastaların subjektif semptomlarını (-)=0; (+++)=3 arasında değişen bir ölçüm ile değerlendirerek her dönemde ortalamalarını almışlardır. İlk değerlendirmede biyolojik boyanma ortalaması 1.486 iken 3. ay sonunda 0.943 olarak bulmuşlardır. Bu azalmayı anlamlı olarak değerlendirmişlerdir.²¹

Thygesen ve arkadaşları timolol ve latanoprost ile yaptıkları çalışmada her iki ilacın da kornea ve konjonktiva üzerinde rose bengal ile boyanmayı arttırdığını ancak bu boyanmanın hiçbir hastada patolojik düzeyde olmadığını bildirmişlerdir.²³ Çalışmamızda da patolojik boyanma izlenmediğinden Van Bijsterveld’in¹² tariflediği Rose Bengal skorlaması kullanılmadı. Bunun yerine her üç dönemde punktat dağılık boya tutulumu olan hastalar “boyanma var”; boyanmayanlar ise “boyanma yok” olarak iki grupta değerlendirildi. İncelediğimiz gözlerin BAK içeren damla kullanılırken 19’unda

(toplam göz sayısının %50’si) boyanma izlendi. Prezervansız damlaya geçildikten sonra 1. ayda 9 gözde (toplam göz sayısının %23.7’si), 2. ayda 5 gözde (toplam göz sayısının %13.2’si) biyolojik boya tutulumu oldu. Bu progresif düzelme istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.001$).

Campagna ve arkadaşları impresyon sitolojisine 0=normal kabul edilerek 0 ile 2 arasında değişecek şekilde puan vermişler ve her dönemde bu puanların ortalamalarını alarak değerlendirmişlerdir. İlk ölçümde ortalama 1.514 iken 3. ay sonunda 0.886’ya düşmüştür. Sitolojik olarak düzelme izlemişlerdir.²¹

Çalışmamızda impresyon sitolojisi Nelson sınıflamasına göre değerlendirildi. Benzalkonyum klorür içeren damla kullanılırken ve içermeyen damlaya geçildikten sonra 1. ve 2. aylarda Nelson sınıflamasının her bir evresine giren göz sayısı ve bunların toplam göz sayısı içindeki yüzdelere hesaplandı. Prezervanlı damla kullanılırken 19 göz evre 0’da iken (%50.0), prezervansız damlaya geçildiğinde 1. ayda 26 göz (%64.8); 2. ayda 29 göz (%76.3) evre 0’da idi. Yine prezervanlı damla döneminde 2 göz (%5.3) evre 3’te iken 2. ay sonunda hiçbir gözün sitolojisi evre 3’te değildi. Patolojik preparatlarda açık olarak izlediğimiz bu sitolojik düzelme istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0.02$).

Campagna ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların subjektif şikayetlerinde de prezervansız damlaya geçildikten sonra azalma izlemişlerdir.²¹ Çalışmamızda da prezervanlı damla kullanırken 12 hastanın, prezervansız damlaya geçildikten sonra 1. ayda 7 hastanın, 2. ayda ise 5 hastanın subjektif şikayeti bulunuyordu. Bu durum oküler yüzeydeki düzelenin şikayetlerdeki azalma ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Normal gözlerde oküler yüzeyde 80 yaşına kadar belirgin bir morfolojik değişiklik saptanmamıştır. Seksen ila seksen dokuz yaşları arasında goblet hücre popülasyonunda azalma olmaktadır.²⁴ Glokom nedeniyle takip edilen hastaların büyük çoğunluğu ileri yaş grubundadır. b blokörler sık tercih edilen bir antiglokomatöz olduğundan oküler yüzey toksisitesi göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda kronik benzalkonyum klorür maruziyeti gözyaşı fonksiyon testlerinde bozulma, oküler yüzey boyanmasında artış, konjonktivada skuamöz metaplazi ve goblet hücre kaybı ile sonuçlandı. Prezervansız damlaya geçildikten sonra bu etkilerin birinci aydan itibaren geri döndüğü izlendi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ışığında kronik topikal tedavi alan hastalarda oküler yüzeydeki toksik etkiyi minimuma indirmek için prezervan madde içermeyen damlalar kullanılmalıdır. Çok kullanımlı tek doz sistemleri (COMOD=continuous mono dose) bu amaç için uygundur.

Kaynaklar

- 1 Kanski JJ. Clinical Ophthalmology, Edinburg: Butterworth Heinemann 2003:62-94.
- 2 Broadway D, Grierson I, Hitchings R. Adverse Effects of Topical Antiglaucomatous Medications on Conjunctiva: Br J Ophthalmol 1993; 77:590-6.
- 3 Phillip P, Ellis MD. Ocular Therapeutics and Pharmacology: Preservatives-Antiseptics St Louis: Mosby 1981:278-9.
- 4 Davies O’Conner PH, Hopkins GA, Pearson RM. The Action and Uses of Ophthalmic Drugs. London: Butterworth, 1989:63-73.

- 5 Takahashi N. A New Method of Evaluating Quantitative time dependency, Cytotoxicity of Ophthalmic Solutions in Cell Culture. Beta Adrenergic Blocking Agents: Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1983; 220:264-7.
 - 6 Baudoin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular Surface Inflammatory Changes Induced by Topical Antiglaucoma Drugs Ophthalmology 1999; 106:556-63.
 - 7 Pisella P, Fillacier K, Elena P, Debbash C, Baudoin C. Comparison of Effects Of Preseved and Unpreseved Formulations of Timolol on the Ocular Surface of Albino Rabbits. Ophthalmic Res 2003; 2:3-8.
 - 8 Burstein NL. The Effects of Topical Drugs and Preservatives on the Tears and Corneal Epithelium in Dry Eye. Trans Ophthalmol Soc UK 1985; 104:402-9.
 - 9 Teping C, Wiedemann B. The COMOD System: A Preseervative-free Multidose Containers for Eye Drops. Klin Monatsbl Augenheilkd 1994; 205: 210-7.
 - 10 Egbert RP, Lauber S, Maurie MD. A Simple Conjunctival Biopsy. Am J Ophthalmol 1977; 84:798-801.
 - 11 Nelson JD, Havaner RV, Cameron D. Cellulose Acetat Impressions of the Ocular Surface. Arch Ophthalmol 1983; 101:1869-72.
 - 12 Van Bijsterveld OP. Diagnostic Tests in Sicca Syndromes. Arch Ophthalmol 1969; 82:10-4.
 - 13 Steuhl KP. Ultrastructure of Conjunctiva Epithelium. Dev Ophthalmol 1989; 19:1-104.
 - 14 Turaçlı E, Budak K, Kaur A, Mızrak B, Cemil E. The Effects of Long-term Topical Glaucoma Medications on Conjunctival Impression Cytology. Int Ophthalmol 1997; 21:27-33.
 - 15 Özdemir M, Büyükbeşe MA, Çetinkaya A, Özdemir G. Risk Factors of Ocular Surface Disorders in Patients With Diabetes Mellitus. Diabetes Res Clin Practice 2003; 59:195-9.
 - 16 Scheffer C, Tseng G. Staging of Conjunctival Squamous Metaplasia by Impression Cytology. Ophthalmology 1985; 92:728-33.
 - 17 Yalvaç, Sağdıç I, Gedikoğlu G, Karagöz Y, et al. Effects of Antiglaucoma Drugs on Ocular Surface. Acta Ophthalmol Scand 1995; 73:246-8.
 - 18 De Saint Jean M, Debbash J, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudoin C. Toxicity of Preseved and Unpreseved Antiglaucoma Topical Drugs in an Invitro Model of Conjunctival Cells. Curr Eye Res 1984; 20:85-94.
 - 19 Nuzzi R, Finazzo C, Cerruti A. Adverse Effects of Topical Antiglaucomatous Medications on the Conjunctiva and Lachrymal Response. Int Ophthalmol 1998; 22:25-31.
 - 20 Herreras JM., Paster JC., Calonge M., Asensio VM.: Ocular Surface Alterations After Long-term Treatment with an Antiglaucomatous Drug. Ophthalmology 1992; 99:1082-8.
 - 21 Campagna P, Maori A, Rolando M, Calabria G. Chronic Topical Eye Preservative Free Beta Bloker Therapy Effect on the Ocular Surface in Glaucomatous Patients. Acta Ophthalmol Scand Suppl 1997:53.
 - 22 Sasaki H, Nagano T, Yamamura K, Nishida K, Nakamura J. Ophthalmic Preservatives as Absorption Promoters for Ocular Drug Delivery. J Pharm Pharmacol 1995; 47:703-7.
 - 23 Thygesen L, Aaen K, Theodorsen F, Kessing SV, Prause JU. Short-term Effects of Latanoprost and Timolol Eye Drops on Tear Fluid and Ocular Surface in Patients with Primary Open Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78:37-41.
 - 24 Abdel-Khalek LMR, Williamson J, Lee WR. Morphological Changes in Human Conjunctival Epithelium (In the Normal Elderly Population). Br J Ophthalmol 1978; 62:792-9.
-
- ### Kimlik
-
- Geliş Tarihi: 16.08.2004* *Kabul Tarihi: 07.02.2005*
- *Op.Dr., Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara*
- **Doç.Dr., Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği Şef Yardımcısı, Ankara*
- ***Uzm.Dr., Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara*
- ****Doç.Dr., Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği Şefi, Ankara*
- *: Bu çalışma 2003 Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.*
-