

# Düşük Hacimli (Mini Damla) Midriatik İlaçların Etkisi

Orhan ELİBOL\*, Turhan ALÇELİK\*\*, Nursen YÜKSEL\*, Yusuf ÇAĞLAR

## ÖZET

*Bu çalışmada, toplam 62 olgu üzerinde damla hacmi azaltılan (mini damla) % 10'luk fenilefrin, % 1 'ilk siklopentolat ve % 1 Tık tropikamid'in midriatik etkinliği araştırıldı. Olguların bir gözüne ortalama hacmi 5.6 µl olan mini damla, diğer göze de ortalama hacmi 35.4 µl olan standart göz damlaları damlatılarak midriatik etkinlikleri ve damlaların gözde neden oldukları yanma, batma ve sulanma gibi iritasyon şikayetleri karşılaştırıldı. Midriatik ilaçların farklı hacimde olmasına rağmen oluşturdukları midriazisde fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), mini damla damlatılan gözlerde iritatif şikayetlerin standart göz damlalarına göre anlamlı derecede az olduğu saptandı ( $p<0.01$ ). Mini damlalar ile sistemik yan etki riskinin oldukça azalacağı düşünüldü.*

**Anahtar Kelimeler:** Fenilefrin, Siklopentolat, Tropikamid, Mini damla, Midriazis

T Klin Oftalmoloji 1995, 4: 55-58

## SUMMARY

### EFFECT OF SMALLER VOLUME OF MYDRIATIC EYEDROPS

*In this study the clinical efficacy of reduced size (minidrop) of 10% phenylephrine, 1% cyclopentolate and 1% tropicamide was assessed in 62 patients. For each patient, one eye received a minidrop (mean volume 5.6 µl) while the fellow eye received the standart eye drop (mean volume 35.4 µl). No difference in mydriasis produced by drops of small and normal volume could be detected ( $p>0.05$ ). The minidrops of mydriatics that used in this study were effective, easy to administer, and caused less patient discomfort ( $p<0.01$ ). The risk of systemic side effect of topically applied drugs could be reduced by modifying the tips of eyedroppers.*

**Key Words:** Phenylephrine, Cyclopentolate, Tropicamide, Minidrop, Mydriasis

Turk J Ophthalmol 1995, 4: 55-58

## Giriş

Topikal olarak alt konjunktival forniksle damlatılan ilaçlar, sistemik olarak emilebildiklerinden ve okülozelektif olmadıklarından dolayı sistemik yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkilerin, ilacın damlatılmasından sonra göz kapaklarının bir süre sıkıca kapatılması, iç kantüse bası yaparak puntumların kapatılması

ve ilacın konsantrasyonunun veya damla hacminin küçültülmesi ile azaltılabileceği bilinmektedir (1).

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında detaylı fundus muayenesi gerektiren 62 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Üveit hikayesi, anterior veya posteriorsineşisi olanlar, intraoküler cerrahi geçirenler, pupilla anomalisi olanlar, diabetikler ile glokomlu ve herhangi bir topikal ilaç kullanan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Standart ticari preparatların ucuna 24G intraket ilave edilerek damlalık ucunun çapının küçültülmesi ile mini damlalar elde edildi (Şekil 1).

Standart ticari preparatların ve mini damlaların damla hacmi, 2cc'lik mini pipeti dolduran damla sayısı bulunarak hesaplandı.

**Geliş Tarihi:** 28.11.1994

\* Yard.Doç.Dr.Cumhuriyet ÜTF. Göz Hastalıkları ABD,

\*\* Dr.Cumhuriyet ÜTF. Göz Hastalıkları ABD, Araş.Gör.,

\*\*\* Prof.Dr.Cumhuriyet ÜTF. Göz Hastalıkları ABD, SİVAS

**Yazışma Adresi:** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları ABD  
58140 SİVAS



Şekil 1. Göz damlalığının uç kısmına 24G intraket eklenmesi ile elde edilen mini damlalık

Bir damla hacmi, %10'luk fenilefrin'de (Fenilefrin) 33.3 ul, %1'lik siklopentolat'da (Sikloplejin) 39.2 ul ve %1'lik tropikamid'de (Tropamid) ise 33.8 ul olarak bulunurken, bu göz damlalıklarının uç kısmına 24G intraket ilave edilerek elde edilen mini damlaların bir damla hacmi fenilefrin'de 5.1 ul, siklopentolat'ta 6.5 ul ve tropikamid'de de 5.4 ul olarak bulundu. Standart ticari preparatlar ile mini damlalarının midriatik etkileri karşılaştırıldı.

Fenilefrin grubunda 21, siklopentolat grubunda 20 ve tropikamid grubunda 21 olgunun bir gözüne standart göz damlası, diğer göze aynı ilacın mini damlası 4 dakika ara ile 2 kere, çalışma kapsamından haberi olmayan araştırma görevlileri tarafından damlatıldı.

Pupilla çapları ilaç damlatılmadan hemen önce ve ikinci damla damlatıldıktan 15, 30, 45 ve 60 dk. sonra sabit aydınlatma altında kişi 5 cm uzaklıktaki bir objeye fikse ederken kornea üzerinden uygulanan bir optistick ve milimetrik cetvel ile aynı kişi tarafından ölçüldü.

Damlaların damlatılmasından sonra olgulara her iki gözü ayrı ayrı iritasyon semptomları olan yanma, batma ve sulanma şikayetleri sorgulanarak kaydedildi.

İstatistiksel analizler iki ortalama arasındaki farkın anlamlığı Khi kare testleri ile yapıldı.

### Bulgular

Fenilefrin grubunu yaş ortalaması 40.3+10.1 (26-63) olan, 9 erkek, 12 kadın 21 olgu, siklopentolat grubunu yaş ortalamaları 38.4±14.7 (22-59) olan, 8 erkek, 13 kadın 21 olgu, tropikamid grubunu ise yaş ortalaması 44.7+12.3 (23-67) olan 20 olgu oluşturmaktaydı.

Takip edilen zaman dilimleri içinde, her üç grupta da, standart göz damlası ile mini damla uygulanan gözler arasında pupilla dilatasyonu açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Her iki gözde de takip edilen zaman dilimleri içinde başlangıç pupilla çapına göre anlamlı midriazis eldi edildi ( $p<0.01$ ). Çalışma süresi içinde saptanan ortalama pupilla çapları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Her üç grupta, mini damla uygulanan gözlerde ilaca bağlı iritasyon semptomlarının standart damla uygulananlara göre anlamlı oranda daha az olduğu saptandı ( $p<0.0001$ ) (Tablo 2).

### Tartışma

Göz damlalarının damla hacminin 50 ul ile 70 ul değiştiği bildirilmiştir (2,3). Çalışmamızda kullandığımız midriatik ilaçların ticari preparatlarının ise damla hac-

**Tablo 1.** Standart ve düşük hacimli midriatik göz damlalarının pupilla çapına (mm) etkileri

ilaç	0	15	30	45	60
Fenilefrin					
SD	2.78±0.58	3.80±0.46	4.76±0.51	5.95±0.21	6.33±0.57
MD	2.78±0.58	3.66±0.53	4.71±0.53	5.96±0.30	6.28±0.56
t	0.00	0.93	0.29	0.58	0.27
Siklopentolat					
SD	3.04±0.49	4.23±0.53	5.52±0.51	6.47±0.74	6.71±0.71
MD	3.04±0.49	4.04±0.74	5.33±0.57	6.47±0.74	6.66±0.73
t	0.00	0.95	1.13	0.00	0.21
Tropikamid					
SD	3.40±0.50	4.95±0.60	6.20±0.76	7.15±0.74	7.30±0.73
MD	3.40±0.50	4.55±0.82	6.05±0.82	7.15±0.74	7.25±0.71
t	0.00	1.74	0.59	0.00	0.21

SD : Standart damla

MD: Mini damla

## DÜŞÜK HACİMLİ (MİNİ DAMLA) MİDİRİATİK İLAÇLARIN ETKİSİ

**Tablo 2.** iritasyon semptomlarının olgulara göre dağılımı

İlaç	İritasyon Semptom arı		X <sup>2</sup>
	Var	Yok	
Fenilefrin			
SD	20	1	20.89
MD	4	16	
Siklopentolat			
SD	17	4	16.13
MD	3	18	
Tropikamid			
SD	18	2	17.87
MD	4	16	

SD : Standart damla

MD : Mini damla

minin 33 ul ile 39 ul arasında olduğu bulundu. Ancak gözyaşı filmi 7 ul içermektedir ve bu kısa bir süre için (göz kırpana kadar) 30 ul olabilmektedir (2) ve göz kırpması ile 50 ul'lik bir damlanın %80'inin lakrimal drenaj yolları ile ilacın sistemik emiliminin en fazla olduğu nazal mukozaya hızla ulaştığı tahmin edilmektedir (2).

Büyük hacimli göz damlalarının korneal yüzeyden küçük hacimli olanlara göre daha hızlı drene olduğu (4), nazal mukozaya ve dolayısıyla sistemik dolanımına daha hızlı ulaştığı (5), küçük hacimli damlaların ise konjonktival kesede daha uzun süre kaldığı ve buruna çok az miktarda geçtiği bildirilmiştir (6). Böylece topikal uygulanan oftalmik damlaların nadir görülen ama ciddi sayılabilecek sistemik yan etkileri damla hacminin fazla olmasına bağlanmaktadır (6).

Ayrıca, küçük hacimli göz damlalarının gözde daha az iritasyon ve dolayısı ile daha az lakrimasyona neden olduğu ve korneal temas süresini uzattığı saptanarak ilacın biyoyararlanımının arttığı ileri sürülmektedir (3). Bu yönde pilokarpin üzerinde yapılan çalışmalarda düşük hacimli preparatların daha etkili olduğu bildirilmiştir (7).

Farmakokinetik çalışmalar ile göz yaşı film konsantrasyonunu 20 ul'lik göz damlasının oluşturduğu gösterilmiştir (8). Damla hacminin 20 ul'in üzerine çıkarılması göz yaşındaki ilaç konsantrasyonunu arttırmayacağı ve 30-50 ul'lik damla hacmine sahip preparatların damla hacminin azaltılması ile etkinliklerinde azalma olmayacağı ileri sürülmüştür (8,9). Çalışmamızda, ortalama damla hacmi 5.6 ul olan midriatik ilaçların hiçbirisinde etkinliklerinin standart preparatlardan farklı olmadığı saptandı. Mini damlalar ile daha önce yapılan çalışmalarda da topikal klonidinin damla hacminin 70 ul'den 15 ul'ye düşürülmesi ile antiglokomatöz etkinin devam ettiği ve sistemik hipotansif etkinin ortadan kalktığı bulunmuştur (10). Apropionidinin de, damla hacmi

16 ul olduğu zaman antiglokomatöz etkisi devam ederken, yan etkilerinin azaldığı bildirilmiştir (11). Fenilefrinin yetişkinlerde 10 ul'lik mini damlası ile 30 ul'lik standart damlasının midriatik etkileri arasında fark olmadığı bildirilmiştir (12). Bu çalışmada, sistemik absorpsiyon düzeyi ölçülmedi, ancak infantlarda 8 ul'lik mini damla fenilefrinin standart damla ile eşit midriatik etki oluştururken, sistemik fenilefrin konsantrasyonunun standart damla uygulananlardan 2 misli fazla bulunduğu bildirilmiştir (13).

Mini damla uygulanan gözlerde standart damla uygulananlara göre damla iritasyonuna bağlı yanma, batma ve sulanma gibi şikayetlerin önemli oranda daha az olduğu saptandı. Hatta çoğu olgunun, mini damlaların damlatılmadığını söylemeleri ile damlayı hissetmedikleri görülerek mini damlaların etkili olmalarının yanında konforlu olduğu kanaatine varıldı.

Göz damlalarının, sistemik yan etkilerini azaltmak için ilacın konsantrasyonunun azaltılması, damla damlatıldıktan sonra bir süre göz kapaklarının sıkıca kapatılması, iç kantüse bası yaparak punktuvar oklüzyonu önerilmektedir (1). İlaç konsantrasyonunun azaltıldığı bazı çalışmalarda istenilen etkinin tam olarak elde edilemediği bildirilmiştir (14,15). Göz kapaklarının sıkıca kapatılması ve iç kantüse bası uygulaması ise klinik pratikte yaygın şekilde uygulanmaktadır ama uyumlu hasta gerekmektedir. Bu işlemlerin mini damla damlatılması sonrasında uygulanması ile sistemik emiliminin en aza ineceği muhakkaktır.

Mini damlaların farmakolojik avantajlarının yanında, damla hacminin yamlaşık 7 kat azaltılması ile çok önemli ekonomik katkılar da elde edilebilir.

Ticari preparatlarda mini damla damlatılmasını sağlayacak damlalılık ucu geliştirilene kadar mini damlaların yaygın kullanımı sağlanamayacaktır. Ancak midriatik damlaların yan etkilerinin daha fazla görüldüğü prematür ve infantlarda standart damlaların ucuna 24G'luk intraket takarak mini damla şeklinde uygulanması ile yan etkilerinin azalabileceği düşünülmektedir.

## Kaynaklar

1. Urtti A, Salmnen L. Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. *Surv Ophthalmol* 1993; 37:435-56.
2. Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. *Surv Ophthalmol* 1982; 26:207-18.
3. Chrai SS, Patton TF, Mehta A, Robinson JR. Lacrimal and instilled fluid dynamics in rabbit eyes. *J Pharm Sci* 1973; 62:1112-4.
4. Chang SC, Chien DS, Bundgaard H, et al. Relative effectiveness of prodrug and viscous solution approaches in maximizing the ratio of ocular to systemic absorption of topically applied timolol. *Exp Eye Res* 1988; 46:59-69.

5. Chavis RM, Welham RA, Maisey MN. Quantitative lacrimal scintillography. *Arch Ophthalmol* 1978; 96:2066-8.
6. Brown RH, Hotchkiss ML, Davis BE. Creating smaller eye drops by reducing eyedropper tip dimensions. *Am J Ophthalmol* 1985; 99:460-4.
7. Patton TF, Robinson JR. Quantitative precorneal disposition of topically applied pilocarpine nitrate in rabbit eyes. *J Pharm Sei* 1976; 65:1295-9.
8. Nagataki S, Mishima S. Pharmacokinetics of instilled drugs in the human eye. *Int Ophthalmol Clin* 1984; 20:33-7.
9. Maurice DM. Factors influencing the penetration of topically applied drugs. *Int Ophthalmol Clin* 1980; 20:21 -6.
10. Petursson G, Cole R, Hanna C. Treatment of glaucoma using minidrops of Clonidin. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1180-1.
11. Vocci Jm, Robin A, Wahl JC et al. Reformulation and drop size of aproclonidine hydrochloride. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:154-60.
12. Craig EW, Griffiths PG. Effect on mydriasis of modifying the volume of phenylephrine drops. *Br J Ophthalmol* 1991; 75:222-3.
13. Brown RH, Wood TS, Lynch MG, Schoenwald RD, Chien D, Jennings LW. Improving the therapeutic index of topical phenylephrine by reducing drop volume. *Ophthalmology* 1987;94:847-9.
14. Elibol O. %10 ve %2.5'luk fenilefrinin midriatik etkisi. *T Oft Gaz* 1994; 24:99-101.
15. Duffin M, PettitTH, Straatsma BR. 2.5% versus 10% phenylephrine maintaining mydriasis during cataract surgery. *Arch Ophthalmol* 1993; 101:1903-6.