

Topikal Antiglokomatöz İlaçların Konjunktiva Üzerine Etkileri

A.Hamdi BİLGE*, Ümit AYKAN**, Ömer GÜNHAN***, Salih DEVECİ****

ÖZET

Kronik topikal antiglokomatöz tedavi sonrası, konjunktivada histopatolojik değişikliklerin oluştuğu ve böylece glokom filtrasyon cerrahisi prognozunun olumsuz olarak etkilendiği yönünde bulgular mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, topikal antiglokomatöz medikal tedavinin konjunktiva üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Topikal antiglokomatöz medikal tedavi gören 15 hastanın konjunktival biopsi örneklerinde epitel kalınlığı, epitelde goblet hücre miktarı, subepitelyal konnektif doku ve mononükleer hücre miktarları semikantitatif olarak değerlendirilerek, kontrol grubunu oluşturan 15 olgu ile karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda, tedavi grubunda subepitelyal fibrosis miktarı, mast hücre sayısı ve epitel kalınlığı açısından kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış, ancak, epitelde goblet hücre miktarının azaldığı ve subepitelyal mononükleer hücre infiltrasyonunun mevcut olduğu saptanmıştır. Konjunktiva üzerinde ilaç tedavisi ile indüklenen değişikliklerin postoperatif yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Topikal antiglokomatöz ilaçlar, Konjunktiva, İstenmeyen etkiler

T Klin Oftalmoloji 1995, 4:310-314

SUMMARY

THE EFFECTS TOPICAL ANTIGLAUCOMATOUS DRUGS ON THE CONJUNCTIVA

There is a growing evidence that chronic topical antiglaucomatous medical therapy has a deleterious effect on conjunctival histopathology and surgical outcome. The aim of this study is to evaluate the effect of topical antiglaucomatous medical therapy on the conjunctiva. In this review, we evaluated perioperative conjunctival biopsy specimens, semiquantitatively, in 15 patients which are taking the antiglaucomatous therapy, and compare the epithelial thickness, goblet cell number, subepithelial connective tissue and mononuclear cell numbers that are observed, with the control group consisted of 15 patients. We found that there is no statistical differences between the therapy and control groups in mast cells, amount of fibrosis, and epithelial thickness. But the number of goblet cells and subepithelial mononuclear cell infiltration was significantly different between them. It has been suspected that topical drugs exert an adverse effect on the conjunctiva which results in altered postoperative wound healing.

Key Words: Topical antiglaucomatous drugs. Conjunctiva, Adverse effects

T Klij J Ophthalmol 1995, 4:310-314

Geliş Tarihi: 15.04.1995

* Doç.Dr.GATA Göz Hast. ABD,

** Uzm.Öğr.Dr.GATA Göz Hast. ABD,

*** Doç.Dr.GATA Patoloji ABD,

**** Uzm.Dr.GATA Patoloji ABD, ANKARA

Yazışma Adresi: A Hamdi BİLGE

GATAGöz Hast. ABD,

ANKARA

Giriş

Topikal antiglokomatöz tedavi, glokomda hala güncelliğini ve yaygınlığını korumaktadır. Topikal ilaçlarla tedavi edilen glokom hastalarında konjunktiva semipermeabl bir membran olarak işlev görür ve kornea ile birlikte ilaçların göze girişini sağlar, ilaçların topikal uygulanımı sırasında konjunktivada değişiklikler oluşur.

Başarılı filtrasyon cerrahisi geçiren çoğu hastada, drene olan aköz, konjunktiva ve Tenon kapsülü arası potansiyel boşlukta biriktiğinden konjunktiva filtran bir bleb oluşturur. Filtrasyon cerrahisindeki başarısızlık, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi, glikozaminoglikan depolanması ve bunları izleyen fibrosis sonucudur (1). Başarısızlık fistülü çevreleyen tüm dokularda fibroblast proliferasyonunun tetiklenmesi sonucu gelişmektedir. Vaskülarize yumuşak bağ dokuların fibrotik cevabı, sklera gibi zayıf vaskülarizasyonlu sert bağ dokulara göre daha fazla olmaktadır (2). Bu nedenle filtrasyon cerrahisi uygulanacak hastalarda drenaj, fistül alanında vaskülarize yumuşak bağ dokuların preoperatif durumu kritik öneme sahiptir. Topikal antiglokomatöz tedavinin konjunktiva, Tenon kapsülü ve episklerada oluşturacağı herhangi bir etkinin de potansiyel önemi mevcuttur.

Hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, topikal medikal tedavinin, konjunktiva substantia propriasında fibroblast ve inflamasyon hücreleri sayısını artırdığını, epitelial goblet hücre sayısını azalttığını ve ultrasrükturel değişimli bir epitelial metaplaziyi indüklediğini göstermiştir (3-8).

Bir başka çalışmada, topikal medikasyonun konjunktival fibrosisi artırdığını ve bunun sonucu olarak alt fornixsin daraldığı gösterilmiştir (9).

Konjunktiva epitelinde skuamöz metaplazi şeklinde bir değişikliğin tirttblol ve pilokarpini birlikte kullanan hastalarda görüldüğü ancak yalnız pilokarpin ile tedavi edilen hastalarda ise görülmediği bildirilmiştir (10).

Yine timolol+pilokarpin ile, özellikle uzun süreli tedavi sonuçları üzerine yapılan bir çalışmada, gözyaşı sekresyonunda ve kırılmasında bozulma, konjunktiva epitelinde skuamöz metaplazi sürecinin başlaması ve fornix kısılması şeklinde oküler yüzey değişiklikleri saptanmış ve glokom hastalarının görme alanı ve göziçi basıncı gibi glokoma özgü parametrelerin yanısıra aynı zamanda glokom tedavisinin yol açtığı yan etkiler açısından da izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (11).

Biz bu çalışmamızda, çeşitli topikal antiglokom tedavilerinin konjunktival hücre popülasyonu ve epitel ile subepitelial doku profili üzerindeki etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi: Bu çalışma GATA Göz Hst. ABD Glokom Birimince takip ve tedavi edilen ancak maksimal medikal tedaviye rağmen intraoküler basınç kontrolü sağlanamayan ve trabekülektomi ameliyatı planlanan 15 Primer Açık Açılı Glokom olgusu (Grup A) ile, tedavi grubu ile yaş ve cins olarak uyumlu, fakoemülsifikasyon ameliyatı uygulanan, glokom ya da konjunktival patolojisi olmayan, topikal tedavi uygulanmamış 15 olgunun oluşturduğu kontrol grubundan (Grup B) alınan perioperatif konjunktival biopsi örneklerinin incelenmesi ile yürütülmüştür.

Tedavi grubundaki her bir hastanın daha önceki ve en son kullandığı topikal tedavi ajanları ayrıntılı olarak kaydedilmiştir.

Konjunktival Biopsi: Glokomlu 15 hastadan konjunktival biopsi örnekleri, filtrasyon cerrahisi anında, kontrol grubundan fakoemülsifikasyon cerrahisi anında alındı. Örnekler, superior bulbar konjunktivadan, konjunktival flap kenarından minimal travma ile alındı. Böylece tüm örneklerin aynı konjunktiva bölgesinden (st 12) alınması sağlanarak, sellüleritedeki bölgesel farklılıklar riski ortadan kaldırılmış oldu. Örneklerin boyutları 2.5-3.5 mm³ olarak tutuldu.

Biopsi örnekleri %10 tamponlu formalin ile fikse edildi. Parafine gömüldü. 4-6 mikronluk kesitler alındı. Hematoksilen - Eozin ve goblet hücresi saptanması için PAS boyası ile boyandı.

Histolojik inceleme: Işık mikroskopisinde, epitel kalınlığı, epitelde goblet hücre miktarı, subepitelial konnektif doku ve mononükleer hücre miktarları yaklaşık 2 mm²lik doku kesitinde semikantitatif olarak, hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirildi. Epitel kalınlığında, epitel hücre sayısı ayrıca ele alındı. Hücrelerin sayımı ve idantifikasyonu sırasında, hücreye özgü nükleer ve sitoplazmik morfolojik özelliklerin belirgin olması kriterine bağlı kalındı.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde Fisher kesin Ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular

Tedavi grubundaki (Grup A) hastaların yaşı 19-72 arası olup, ortanca yaş 58'dir. Kontrol grubunu (Grup B) oluşturan olguların yaşı ise 21-74 arası olup ortanca yaş 55'dir. Grup A'daki olguların 6'sı erkek, 9'u kadın, Grup B'deki olguların 8'i erkek, 7'si kadın hastalardan oluşmaktadır.

Tedavi grubunda 15 hastanın 3'ünde sadece timolol, 3'ünde sadece betaxolol, 2 hastada timolol+pilokarpin, 5 hastada betaxolol+pilokarpin ve 1 hastada timolol+pilokarpin+dipivefrin kullanımı mevcuttu. 15 hastanın tümünde (%100) beta-bloker kullanımı (%40 timolol+%60 betaxolol) saptanmıştır. Tedavi süreleri en az 4 ay, en fazla 48 aydır.

Konjunktival örnekler incelenirken, subepitelial fibrosis miktarı semikantitatif olarak 0 (Hiç), 1 (Hafif), 2 (Orta), 3 (Ağır) olarak değerlendirilmiştir. 0 ve 1 negatif, 2 ve 3 pozitif sonuçlar olarak ele alınmıştır. Buna göre; Grup A ve B arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). (Tablo 1).

Goblet hücresi 2 ve üzerinde saptanan olgular normal, 1 ve 0 olan olgular ise goblet hücresinden azalma olarak kabul edilmiştir. Buna göre Grup A'da 14 olguda goblet hücresi azalmış olarak saptanmıştır. Grup B'de ise goblet hücresi azalan olgu sayısı 7 olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttur (p<0.05). (Tablo 1).

Subepitelyal mononükleer hücre varlığında patolojik olarak kabul edilmiştir. Grup A'da 10 olguya karşılık, Grup B'de sadece 2 olguda mononükleer hücre infiltrasyonu mevcut olup, gruplararası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). (Tablo 1).

Mast hücresi açısından yapılan değerlendirmede 0-1 sayıda mast hücre saptanması normal, 2 ve üzeri sayıda mast hücre saptanması ise artmış olarak değerlendirilmiştir. Normalde, mast hücre dağılımı konjunktivada substantia propriada sınırlıdır. Konjunktival epitelde mast hücre varlığı patolojik olarak değerlendirilmiştir (10). Grup A'da 10 hastada normal, 9 hastada artmış, Grup B'de 11 hastada normal, 4 hastada ise artmış mast hücre sayıları saptanmıştır, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 1).

Epitel kalınlığı değerlendirilirken epitel hücre sayısı 4 dahil normal olarak kabul edilmiştir. 5 ve üzeri olgular epitel kalınlaşması olarak ele alınmıştır. Grup A'da 12 olguda, Grup B'de 6 olguda epitel kalınlaşması saptandı. Gruplararası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). (Tablo 1).

Tartışma

Sherwood ve ark. (3) uzun süreli topikal antiglokomatöz tedavinin konjunktivada subklinik bir inflamasyona neden olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda epitelyal goblet hücre sayısı ve subepitelyal mononükleer hücre infiltrasyonu yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır. Buna karşın, epitel kalınlığı, subepitelyal fibrosis miktarı ve mast hücre miktarı yönünden gruplararası bir farklılık saptanmamıştır.

Schwab ve ark (9), üç yılı aşkın süre ile topikal medikasyon uygulanan hastalarda subepitelyal fibroblast, makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinin belirgin derecede arttığını ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamızda subepitelyal fibrosis miktarı ve mast hücre sayısı, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık içermemekte, ancak subepitelyal mononükleer hücre

Tablo 1. Tedavi ve kontrol gruplarında değişik histopatolojik parametrelerin görülme sıklığı.

Histopatolojik Parametreler	Grup A (Tedavi Grubu)	Grup B (Kontrol Grubu)
Fibrosis (+)	4	1
Fibrosis (-)	11	14
Goblet Hücresi (Normal)	1	8
Goblet Hücresi (Azalmış)	14	7
Mononükleer Hücre (-)	5	13
Mononükleer Hücre (+)	10	2
Mast Hücresi (-)	10	9
Mast Hücresi (+)	5	6
Epitel Kalınlığı (Normal)	3	9
Epitel Kalınlığı (Artmış)	12	6

infiltrasyonunda tedavi grubunda belirgin bir artış göze çarpmaktadır. Makrofajlar, fagositoz fonksiyonları dışında, doku yıkımını artıran enzim salınımı, inflamasyon hücrelerinin birikimini sağlayan kemotaktik faktör üretimi, antijen sunumu, sitokin üretimi ile fibroblast ve endotel hücre proliferasyonu ve akümüülasyonunu izleyen fibrosis ve anigogenesisten sorumludurlar. Bu nedenle makrofaj aktivasyonu özellikle normal yara iyileşmesinde kritik rol oynarlar. Makrofaj aktivasyonunun artışı aşırı bir yara iyileşmesine neden olur. Lenfositlerde, bu sellüler aktivasyonda kontrol edici yada moderatör bir fonksiyon görürler. Topikal medikasyonun makrofaj ve lenfositler üzerinde gösterdikleri bir etki ile fibrojenik bir süreci başlatabileceğini düşünmekteyiz.

Mast hücreleri Tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarında majör rol oynarlar. Aynı zamanda akut inflamatuvar cevapta, bağ doku onarımı ve devamlılığında, lokal kan akımı kontrolü ve angiogenezi ile sitokin üretiminde de rolleri vardır (13,14). Mast hücrelerinin stromanın derin tabakalarında azalırken, yüzeyel tabakalarda arttığı, bu

Tablo 2. Tedavi grubunda (Grup A) histopatolojik parametreler arası ilişki

Grup A (Tedavi Grubu)	Epitel Kalınlığı (Normal)	Epitel Kalınlığı (Artmış)	Mast Hücresi (-)	Mast Hücresi (+)	Mono-nükleer (-)	Mono-nükleer (+)	Goblet Hücresi normal	Goblet Hücresi azalmış
Fibrosis (-)	3	8	9	2	5	6	1	10
Fibrosis (+)	0	4	1	3	0	4	0	4
Goblet Hücresi (Normal)	0	1	1	0	1	0		
Goblet Hücresi (Azalmış)	3	11	9	5	4	10		
Mononükleer Hc (-)	2	3	5	0				
Mononükleer Hc (+)	1	9	5	5				
Mast Hc (-)	3	7						
Mast Hc (+)	0	5						

Tablo 3. Kontrol grubunda histopatolojik parametreler arası ilişki

Grup B (Kontrol Grubu)	Epitel Kalınlığı (Normal)	Epitel Kalınlığı (Artmış)	Mast Hücresi H	Mast Hücresi M	Mono- nükleer (-)	Mono- nükleer	Goblet Hücresi normal	Goblet Hücresi (azalmış)
Fibrosis (-)	9	5	9	5	13	1	7	7
Fibrosis (+)	0	1	0	1	0	1	1	0
Goblet Hücresi (Normal)	3	5	5	3	7	1		
Goblet Hücresi (Azalmış)	6	1	4	3	6	1		
Mononükleer Hc H	8	5	9	4				
Mononükleer Hc M	1	1	0	2				
Mast Hc (-)	5	4						
Mast Hc (+)	4	2						

hücrelerin derin tabakalardan epitele doğru redistribüsyon gösterdiği bildirilmiştir. Mast hücreleri allerjik mediatörler olduğundan, hücrelerin bu potansiyel hareketinin, topikal bir allerjene karşı subklinik bir allerjik reaksiyon olduğu yönünde değerlendirmeler mevcuttur. Antiglukom ilaçlar aktif ajanın yanısıra taşıyıcı ve koruyucu komponentlerde içerirler. Bizim çalışmamızda tedavinin hangi spesifik komponentinin konjunktival değişiklikte etkin olduğunun ortaya konması hedeflenmemiştir. Ayrıca yine çalışmamızda kontrol grubundan farklı bir mast hücre profiline rastlamadık.

Topikal antiglukom tedavi sonrası goblet hücre sayısı değişiklikleride daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları olarak, azalma (3,4,15), artma (16) ve hiç bir etki görülmediği (8,17) şeklinde yorumlar yapılmıştır. Bizim çalışmamızda goblet hücre sayısı, tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0.05$) göstermektedir.

Tablo 2 ve 3'te tedavi ve kontrol gruplarında histopatolojik parametrelerin birbirleri ile ilişkileri gösterilmiştir. Ancak müdahale tipindeki bu çalışmada incelenen değişkenler yönünden grup içi karşılaştırmalar bu çalışmadaki amacımızla ve araştırma yöntemimizle bağdaşmamaktadır.

Literatürde, topikal antiglukomatöz tedavi sonrası konjunktival histopatolojik değişimlerin gelişmesi ve trabekülektomi sonuçları üzerinde etki göstermesi için 3 yıllık bir ilaç kullanım süresinden bahsedilmektedir (18). Çalışmamızda olguların ilaç kullanım sürelerinin daha kısa olması nedeniyle kısmi ve subklinik bir inflamasyona ait bulgular elde ettiğimizi, tedavi süresinin daha uzaması halinde konjunktivada inflamasyon bulgularının daha belirgin olabileceğini ve cerrahi öncesi topikal medikasyonla indüklenen subklinik konjunktival inflamasyonun trabekülektomi operasyonu başarısızlığı açısından bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

- Skuta GL, Parrish RK. Wound healing in glaucoma filtering surgery. *Surv Ophthalmol* 1987; 31:149-70.
- Alvaroda JA. The use of a liposome encapsulated 5-fluorouracil for glaucoma surgery. I: Animal studies. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989; 87:489-514.
- Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in the glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989; 327-35.
- Wright P. Squamous metaplasia or epidermalisation of the conjunctiva as an adverse reaction to topical medication. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1979; 99:244-6.
- Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. Ocular surface alteration after long term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology* 1992; 99:1082-88.
- Bradt JD, Witpenn JR, Katz U, Steinmann WN, Spaeth GL. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long term topical medication. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:297-301.
- Abdel-Khalek LMR, Williamson LJ, Lee WR. Morphological changes in the human conjunctival epithelium *British J Ophthalmol* 1978; 62:792-9.
- Hitchings RA, Grierson I. Clinico-pathological correlation in patients with failed fistulizing surgery. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1983; 103:84-8.
- Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, Benson WH, Chao GM. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology* 1992; 99:197-202.
- Elçioğlu M, Gözüm N, Urgancıoğlu N, Türker G, Şensoy N, Erbenli T. Pilocarpin ve/veya timolol malelat kullanan hastalarda konjunktiva sitolojisinin ve gözyaşı fonksiyon testlerinin özellikleri. 23. Ulusal Oftalmoloji Kongre Bülteni, Adana 1989:324-6.

11. izgi B, Tutkun İT, Öngör E, Urgancıoğlu M, Tuzker G. Uzun süreli topikal antiglokomatöz tedaviden sonra oküler yüzey değişiklikleri. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1993 Eylül-Ekim Vol. 23 No: 5, 400-5.
12. Allansmith MR, Greiner JV, Baird RS. Number of inflammatory cells in the normal conjunctiva. Am J Ophthalmol 1978; 86:250.
13. Azizkhan RG, Azizkhan JG, Zetter BR, Folkman J. Mast cell heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro. J Exp Med 1980; 152:931-44.
14. İroni A-MA, Schwatz LB Mast cell heterogeneity. Clin Exp Allergy 1989; 19:143-55.
15. Derrous D, de Keizer RJW, de Wolff-Rowendaal D. Conjunctival keratinisation, an abnormal reaction to an ocular beta-blocker. Acta Ophthalmol 1989; 67:333-8.
16. Gerstenberger A, Marguardt R. Die becherzellidichte unter Pilocarpineinfluss. Fortschr Ophthalmol 1986; 83:46-50.
17. Smith DL, Skuta GL, Kincald MC, Rabbani R. The effects of glaucoma medications on Tenon's capsule and conjunctiva in the rabbit. Ophthalmic Surg 1991; 22:336-40.
18. Broadway CD, Grierson IA, O'Brien C, Hitching RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. Arch Ophthalmol 1994; 112:1446-54.