

Topikal Brimonidin Kullanımının Oküler Yüzey Üzerine Etkisi¹

THE EFFECT OF TOPICAL BRIMONIDINE ON OCULAR SURFACE

Ümit Übeyt İNAN*, Sıtkı Samet ERMİŞ*, Fatma AKTEPE**, Faruk ÖZTÜRK***, Hüsniye DİLEK**

* Yrd.Doç.Dr., Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

** Yrd.Doç.Dr., Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD

***Doç.Dr. Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, AFYON

Özet

Amaç: Primer açık açılı glom (PAAG) veya oküler hipertansiyon (OHT) hastalarında topikal brimonidin tartrat %0.2'in (Alphagan®) kısa süreli kullanımı sonrası oküler yüzey üzerindeki etkisini incelemek.

Gereç ve Yöntem: PAAG veya OHT tanısı konan ve brimonidin damla başlanan 17 hasta çalışmaya alındı. Sağ gözlerden konjonktival fırçalama yöntemi ile sitoloji testi yapıldı. Ortalama 3.95±0.8 (3-5 ay) aylık tedavi sonrası konjonktiva sitoloji testleri tekrarlandı. Nelson sınıflamasına göre derecelendirildi. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası Goblet hücreleri tek tek sayıldı.

Bulgular: Bir hasta alerjik yan etkiler nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Tedavi öncesi 16 gözden alınan materyalin 4'ü evre 0, 11'i evre 1 ve 1'i evre 2 olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası alınan sitoloji örneklerinde evre 0 tespit edilmezken 8 göz (%50) evre 1, 7 göz (%44) evre 2, ve 1 göz (%6) evre 3 olarak saptandı. İncelen 4 gözde evrenin değişmediği ancak diğer olgularda evrenin bir basamak atladığı dikkati çekti. Tedavi öncesi ve sonrası sitoloji skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Ki kare testi, p<0.05). Goblet hücrelerinde tedavi sonrası anlamlı düzeyde azalma saptandı. (Mann-Whitney U testi, p<0.05)

Sonuç: Anti glomatöz ilaçlarından birisi olan topikal brimonidin tartrat % 0.2' nin kullanımı, özellikle goblet hücreleri olmak üzere oküler yüzey üzerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Uzun süreli topikal brimonidin kullanımı sonrası oluşacak oküler yüzey değişiklikleri hastalarda semptomlara yol açabilir veya filtran cerrahi başarısını olumsuz etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Topikal brimonidin, Fırça sitolojisi, Oküler yüzey, Goblet hücreleri

T Klin Oftalmoloji 2003, 12:21-28

Summary

Objective: To determine the effect of short term usage of topical brimonidine on ocular surface in patients with ocular hypertension (OHT) or primary open angle glaucoma (POAG).

Material and Methods: Seventeen patients with POAG or OHT, who were started brimonidine, were enrolled into the study. Conjunctival specimens were taken from the temporal conjunctiva in the right eyes with brush cytology. Approximately after 3.95±0.8 (3-5 months) months starting the brimonidine treatment, conjunctival cytology was repeated from the same conjunctival region in the same patients. Specimens were graded according to Nelson's classification of squamous metaplasia state of the epithelial cells. Goblet cells were also counted one by one before and after treatment.

Results: One patient was excluded from the study because of allergic side effects. Of the specimens taken from 16 eyes, 4 were evaluated as grade 0, 11 as grade 1 and 1 as grade 2. After the treatment, grade 0 was not established in none of the specimens. Eight (50%) eyes were evaluated as grade 1, 7 (44%) eyes as grade 2 and 1 (6%) eye as grade 3. In 4 eyes, stage of the cytology did not change, but in the other eyes the stage of cytology progressed to further stages. The differences between cytology scores before and after the treatment were statistically significant (Chi square test, p<0.05). Goblet cells decreased significantly after treatment (Mann-Whitney U test, p<0.05)

Conclusion: Even short-term use of brimonidine tartrate 0.2% has caused significant adverse effects on the ocular surface and decreased number of goblet cells. The ocular surface alterations related to long-term topical brimonidine usage may give rise to certain symptoms and affects adversely success of further filtering surgery.

Key Words: Topikal brimonidine, Brush cytology, Ocular surface, Goblet cells

T Klin J Ophthalmol 2003, 12:21-28

Glomom önlenabilir görme kaybı bozuklukları arasında ilk sıralarda yerini korumaktadır ve antiglomomatöz ilaçlar (AGİ) birinci basamak

tedavisi olarak önemini sürdürmektedir. Uzun süreli topikal AGİ kullanımı ile, oküler alerjik reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir. Kullanılan

topikal AGİ' dan kaynaklanan alerjik reaksiyonlar ilaç intoleransına neden olabilmektedir. Glokomun medikal tedavisinde en büyük sorunlardan olan hasta uyumunu olumsuz etkileyen lokal semptomların ilacın etken maddesi veya içerdiği koruyucu maddelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (1-3).

Uzun süreli AGİ kullanımı sonrası oküler yüzeyde toksik, immunopatolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Başta pilokarpin ve beta blokerler olmak üzere AGİ'nin kornea epiteli, konjonktiva ve göz yaşı fonksiyon testleri (GFT) üzerine yan etkileri olduğu gösterilmiştir. β -blokerler ve pilokarpin gibi glokom tedavisinde uzun zamandan beri kullanılan ilaçların oküler yüzey üzerine etkileri incelenmiştir (4-9). Glokom tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanan α_2 agonist olan brimonidin tartratın oküler yüzey üzerine olan etkileri sitolojik olarak incelenmemiştir. Çalışmamızda topikal brimonidin kullanımının kısa süreli dönemde oküler yüzey üzerine olan etkileri konjonktival fırça sitolojisi tekniği kullanılarak gösterilmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Polikliniğimizde rutin oftalmolojik muayene sırasında primer açık açılı glokom veya oküler hipertansiyon tanısı konan ardışık 17 hastanın 17 gözü çalışmaya alındı. Keratit, konjonktivit, üveit, kronik dakriyosistit, eskiden glokom ilaç kullanımı, kuru göz ve geçirilmiş cerrahi hikayesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler.

Hastalarda Goldmann applanasyon tonometresi ile göziçi basıncı, Goldmann üç aynalı lens ile açı muayenesi, biyomikroskopta indirekt oftalmoskopi ile optik disk muayenesi ve Humphrey görme alanı cihazı ile 24-2 full-threshold görme alanı testleri yapıldı. Göziçi basıncı 21 mmHg'nin üzerinde olan ancak görme alanında glomatöz hasar tespit edilmeyen olgular oküler hipertansiyon olarak kabul edildi. Tüm hastalara topikal anestezi madde damlatıldıktan sonra hasta üst nazale bakarken sağ göz temporal alt konjonktivada sitoloji fırçası (Cytobrush plus medscand, İsveç) hafif dokundurularak bir kez döndürülerek alınan örnek lam üzerine yayılarak %70 lik alkolde fikse edildi. Konjonktiva sitolojisi ör-

nekleri alındıktan sonra Brimonidine tartrat %0.2 (Alphagan®, Allergan) sabah-aşam damlatılmak üzere başlandı. Çalışma grubu, 9 PAAG ve 7 OHT hastasının 16 gözünden oluştu. Hastaların yaş ortalaması 63.2 ± 11.2 idi. Ortalama 4 aylık (3.95 ± 0.8 ay) takip sonunda (3. ay-5. ay arası) aynı hastalardan fırça sitolojisi tekniği ile tekrar konjonktiva sitolojisi alındı.

Preparatlar, "Periodic Acid Shift – Papanicolaou" (Modifiye Gill) boyama yöntemi ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi. Konjonktiva sitolojisi Nelson sınıflamasına göre preparatın tedavi öncesi-sonrasından habersiz olarak evrelendirildi. Ayrı bir değerlendirme olarak Goblet hücreleri tek tek sayıldı. Goblet hücre sayımı için tüm preparat önce 40 x büyütme ile incelenerek en çok goblet hücresi içeren alanlar saptandı. Bu alanlarda 200x büyütme ile 3 alanda goblet hücresi sayıldı ve her preparat için ortalama değer alındı.

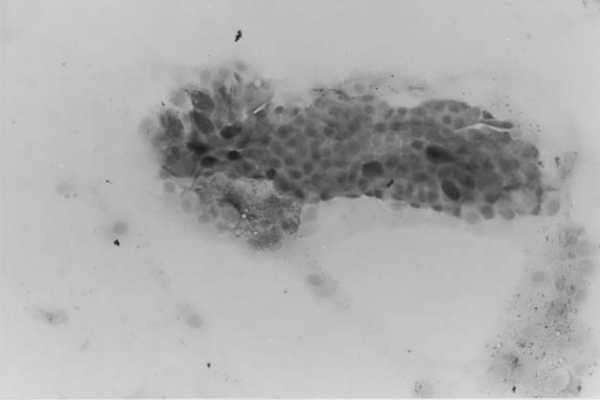
Nelson Evreleme Sistemi (10)

Evre 0: Epitelyal hücreler eosinofilik boyanan sitoplazmaları ile küçük ve yuvarlaklardır. Nükleusların nükleositol plazmik oranı (N/S) 1/1-1/2' dir. Goblet hücrelerinin sayısı fazla olup (her alanda bir kaç veya daha fazla), sitoplazmaları geniş ve müsün içeriği boldur (Şekil 1a).

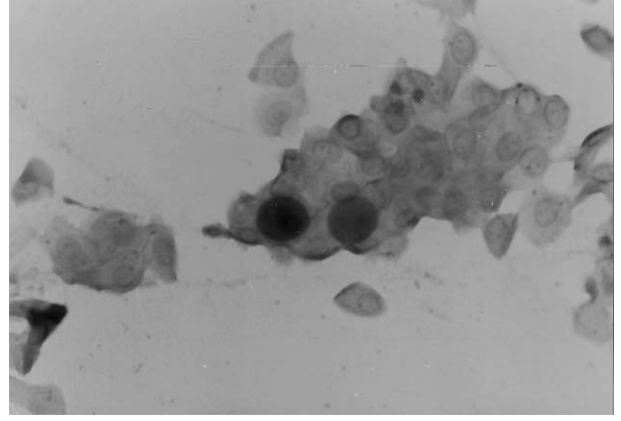
Evre 1: Epitelyal hücreler hafifçe daha büyük, daha poligonaldır ve sitoplazmaları eozinofilik boyanır. N/S oranı 1/3-1/4'tür. Goblet hücreleri sayıca daha azdır (iki alanda 1 veya 2 tane), morfolojileri ve müsün içerikleri evre 1'deki gibidir (Şekil 1b).

Evre 2: Epitelyal hücreler daha geniş, daha poligonaldır ve sitoplazmaları daha soluk olarak eozinofilik boyanır. N/S oranı 1/5-1/6'dır. Goblet hücreleri oldukça azdır (tüm örnekte üç beş tane) ve tam belirli olmayan hücre sınırları ile daha küçüktür ve müsün içeriği daha azdır (Şekil 1c).

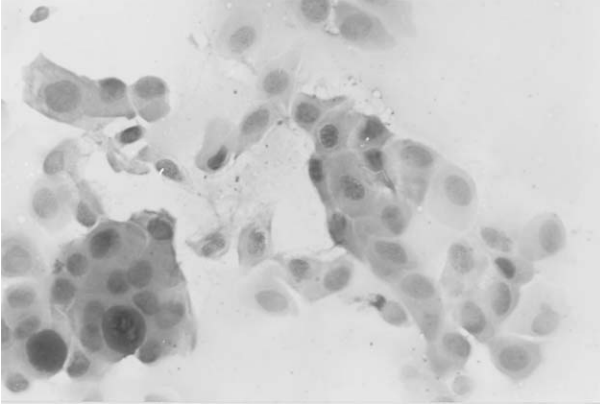
Evre 3 (skuamöz metaplazi): Epitelyal hücreler büyük ve bazofilik boyanan sitoplazmalarıyla poligonaldır. Nükleusları piknotiktir veya tamamen mevcut değildir (N/S: 1/8). Goblet hücresi hiç bulunmamaktadır (Şekil 1d).



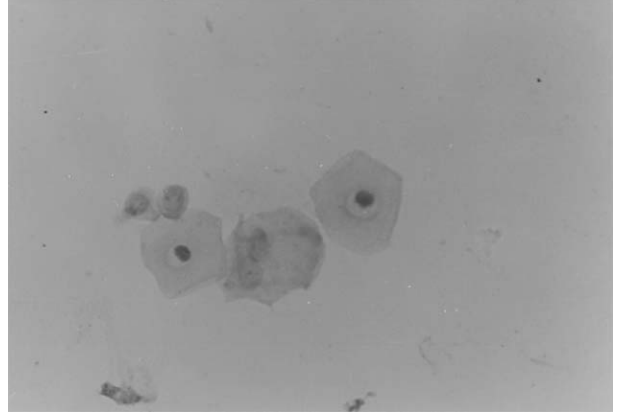
Şekil 1a. Konjonktiva sitolojisi testi. Evre 0. Normal konjonktiva epiteli ve goblet hücreleri (Modifiye Gill, Büyütme x 100).



Şekil 1b. Evre 1 (Modifiye Gill, Büyütme x 200).



Şekil 1c. Evre 2 (Modifiye Gill, Büyütme x 200).



Şekil 1d. Evre 3 (Modifiye Gill, Büyütme x 300).

Tüm hastalarda oküler muayene öncesi gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer 1 testi ölçüldü. GKZ olarak biyomikroskopta fluoresein damlatıldıktan sonra kobalt mavisi ışığı altında korneal alanda göz kırpması sonrası ile gözyaşı tabakasındaki ilk kırılma arasındaki zaman saniye olarak ölçüldü ve üç ölçüm yapılarak ortalaması alındı. GKZ ve Schirmer testi ortalama 4 ay sonra tekrarlandı. Sonuçlar istatistiksel olarak Ki kare ve Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

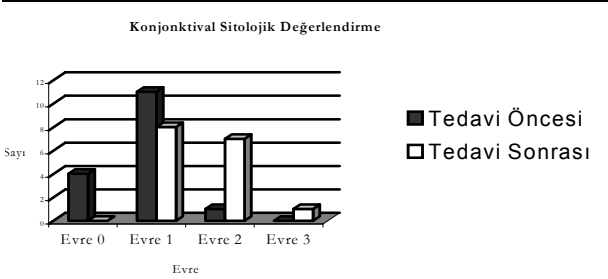
Bir hasta, ilaca bağlı alerjik yan etkiler nedeniyle ilacı değiştirildiği için çalışmadan çıkarıldı.

10 kadın 6 erkekten oluşan toplam 16 hasta çalışmayı tamamladı. Tedavi öncesi ve tedaviden 3.95 ± 0.8 ay (3-5 ay) sonra alınan konjonktiva sitolojisi örneklerinin Nelson sınıflamasına göre sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Tedavi öncesi alınan materyalin 4'ü (%25) evre 0, 11'i (%68) evre 1 ve 1'i (%6) evre 2 olarak değerlendirildi. Evre 3 saptanmadı. Tedavi sonrası alınan sitoloji örneklerinde evre 0 tespit edilmezken, 8 göz (%50) evre 1, 7 göz (%44) evre 2, ve 1 göz (%6) evre 3 olarak saptandı (Şekil 2). İncelenen 4 gözde evrenin değişmediği ancak diğer olgularda evrenin bir basamak atladığı dikkati çekti.

Tedavi öncesi ve sonrası sitoloji skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası konjonktiva sitolojisi sonuçları

	Tedavi Öncesi (n : 16)	Tedavi Sonrası (3.95±0.8 ay) (3 ay-5 ay)
Evre 0	4	0
Evre 1	11	8
Evre 2	1	7
Evre 3	0	1

**Şekil 2.** Tedavi öncesi ve ortalama 4 ay sonra konjonktiva sitolojisi evrelerinin göz sayısına göre dağılımı.

($p<0.05$). Tedavi sonrası goblet hücre sayısında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma tespit edildi ($p<0.05$). Tedavi sonrası GKZ ve Schirmer testlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamız kısa süreli bir AGİ kullanımı sonrasında bile oküler yüzeyde histopatolojik değişik-

liklerin geliştiğini göstermektedir. Brimonidin tartrat, α_2 reseptör agonisti, semptomimetik bir ilaç olup glokom tedavisinde GİB'nı etkili bir şekilde düşüren ilaçlar arasında yerini almıştır (11). Topikal brimonidin tartratın ortalama 4 aylık kullanımı sonrası konjonktiva epitelinde skuamöz metaplazi geliştiği ve goblet hücre sayısında anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi. Konjonktiva epitel oküler yüzeyin sağlıklı olarak devamı için çok önemli bir role sahiptir. Konjonktivanın skuamöz metaplazisinde görülen konjonktiva epitel hücrelerinde çekirdeksitoplazma oranının (N/C) artması ve goblet hücre yoğunluğunun azalması, kuru göz dahil kronik gözyaşı film bozuklukları ve oküler yüzey hastalıklarının bir özelliğidir (12-14).

Beta bloker ve parasempatometiklerin, monoterapi olarak 2-3 yıl gibi uzun süre kullanılması ile oküler yüzey değişikliklerine bağlı olarak cerrahi başarısızlık için bir risk faktörü oluşturduğu, birden fazla ilaç tedavilerinin ise daha kısa sürede aynı değişikliklere yol açtığı bildirilmektedir (15-16).

AGİ kullanan hastalardaki önemli değişiklikler histopatoloji çalışmaları yanında bası sitolojisi çalışmalarında da gösterilmiştir. Farklı glokom ilaçlarıyla kronik olarak tedavi gören hastalarda yüksek derecede konjonktiva metaplazisi, inflamatuvar hücrelerin varlığı ve epitel hücrelerin yol açtığı immün "marker"lar gösterilmiştir (17-19). Bu hastalarda tenon kapsülü ve konjonktiva substansiya propria tabakasında makrofaj, lenfosit,

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası goblet hücre sayımı, GİB ve gözyaşı fonksiyon testleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Goblet Hücreleri	18,12	8,88*
GİB	23.12 ± 3.27 mmHg	17.57 ± 1.35 mmHg (% 24.0) *
Schirmer	14.75 mm ± 8.04	16.12 mm ± 10.23 **
GKZ	8.87 sn ± 5.76	10.0 sn ± 6.52 **

GİB: Göz içi basıncı, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı

* $p<0.05$

** $p>0.05$

fibroblast ve mast hücre sayısında önemli bir artış dikkati çekmiştir (19).

Glokom ilaçlarının oküler yüzey üzerine olan etkileri ilacın konforlu kullanımı, hastanın tedavi dozuna tam uyumu, alerjik reaksiyonlar, ilaç intoleransı, kuru göz semptomları ve ilerde yapılabilecek filtran cerrahinin başarısı üzerine etkileri açısından önem göstermektedir (20). Topikal uygulanan damlaların bazı hastalarda konjonktiva reaksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Ancak glokom ilaçlarının uzun süreli kullanılan ilaçlar olması, toksik yada immünolojik yan etkilerinin incelenmesini gerektirir. Ekotiyofat iodid, dipivefrin ve pilokarpin ile bazı beta blokerlerin konjonktiva keratinizasyonuna yol açarak trabekülektomi başarısını düşürdükleri bilinmektedir (17). Glokom ilacı kullanan pek çok hasta kuru göz semptomlarından şikayet etmektedir. Bu hastaların çoğunda göz yaşı üretimi Schirmer testleri ile ölçüldüğünde normal bulunması gözyaşı film tabakasının lipid ve münin bileşiğinin etkilenmiş olduğunu düşündürür (18).

Oküler yan etkiler, ilacın kesilmesini veya başka bir ilaçla değiştirilmesini gerektirebilir. Çalışmamızda ortalama 4 aylık Alphagan kullanımı sonrası konjonktiva epitelinde kuru göz lehine sayılan skuamöz metaplazi yönünde değişiklikler olduğu ve goblet hücre yoğunluğunun azaldığı görüldü. Uzun süreli AGİ kullanımı ile oküler yüzey inflamasyonu, epitelyal metaplazi, fibrozis geliştiği ve filtran cerrahiye olumsuz etkilediği saptanmıştır (20-25). Topikal beta bloker kullanımı sonrası blefarokonjonktivit, punktat keratit, pseudo-oküler sikatrissiyel pemfigoid ve konjonktiva keratinizasyonu, periorbital dermatit, kuru göz ve ilaç sonrası yabancı cisim hissi, yanma, batma bildirilmiştir (3,5-9,26,27). Unoprostone'a bağlı %12.9 oranında kornea yan etkisi bildirilmiş olup, 12 ay kullanımı sonrası oküler yüzey epiteli veya gözyaşı fonksiyonu üzerinde yan etkisi olmadığı bildirilmiştir (28,29).

Topikal brimonidin kullanımı sonrası kızarıklık, batma, alerjik reaksiyonlar, ağız kuruluğu görülebilmekle birlikte, konjonktiva sitolojisi üzerine

etkilerinin incelendiği bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Lark ve ark (30), tavşan gözlerinde yaptıkları histopatoloji çalışmasında 10 hafta süreyle günde iki kez latanoprost %0.005 ve brimonidin %0.2 tedavisi sonrası her iki ilacın da dengeli tuz solüsyonu ile kıyaslandığında anlamlı olarak subkonjonktival fibroblast proliferasyonunu uyardığını saptamışlardır. Çalışmamızda ilk kez kısa süreli brimonidin tartrat kullanımının konjonktiva yüzeyine etkisi incelenmiştir.

Timolol ve latanoprost ile yapılan kısa süreli (1 ay) bir çalışmada oküler yüzey üzerinde önemli yan etki saptanmamıştır (31,32). Betaxolol ve metipranololün hücre kültüründe timololden daha sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Betaksolol ve metipranololün timololden daha fazla lipid solubilitesine sahip oldukları ve bu yüzden hücre membran bütünlüğünü bozarak daha fazla toksisiteye neden oldukları düşünülmektedir. Göz damlalarının korneadan penetre olabilmeleri için lipid solubilitesine sahip olmaları gerekir (9). Timololün diğerlerinden daha fazla hasta uyumu ve konforuna sahip olması sitotoksitesinin daha az olmasına bağlanmıştır (9,33). Timololün hemihidrat formunun, maleat formundan daha az kornea ve konjonktivaya iritan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (27). Beta blokerlerin oküler yüzey üzerindeki kısa süreli etkisi, 6 ay metipranolol verilen tavşanlarda histopatolojik olarak incelenmiş; subepitelyal değişiklikler olduğu ve ekstrasellüler matris komponentlerinin arttığı, goblet hücrelerinde önemli bir azalma olmadığı ve bu değişikliklerin 2 aylık deksametazon tedavisi ile değişmediği gösterilmiştir (33). Tavşanlarda üç aylık metipranolol ve pilokarpin tedavisi sonrası koruyucu madde içeren ve içermeyen ilaç gruplarında subepitelyal kollajen miktarında artış gözlenmiş ve prezervanların ilave yan etkilere sahip oldukları gösterilmiştir (7).

Oküler yüzey epitelinde meydana gelen skuamöz metaplazinin vaskülarizasyon kaybına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (12). Ayrıca yoğun inflamasyon epitelyal değişiklikleri kolaylaştıracak farklı faktörleri ortaya çıkarabilir. Goblet hücre

kayıbı skuamöz metaplazinin erken bir bulgusudur ve ardından hücresel tabakalaşma ve keratinizasyon gelir (12). Normal vaskülarize gevşek bağ dokusu avasküler fibröz skar dokusu ile yer değiştirdiğinde goblet hücre yoğunluğu azalır ya da kaybolur. Sempatomimetik ilaçların lokal vazokonstriktif etkileri de skuamöz metaplazi ve goblet hücre kaybına yol açan bir faktör olabilir (13).

Kronik sitolojik değişikliklerden ilaç içindeki koruyucu maddenin daha fazla sorumlu olduğu gösterilmiştir (15). Bununla birlikte oküler yüzeyde meydana gelen kronik inflamatuvar değişikliklerde koruyucu maddenin ve etken maddenin rolü ayrı ayrı fazla çalışılmamıştır. Benzalkonyum klorür (BAK), bakteri kontaminasyonunu önlemek amacıyla mevcut gözyaşı damlalarında en sık kullanılan koruyucu maddedir. Deterjan özellikleri olan kuaterner bir amonyum bileşimidir (8,20). Konsantrasyonu %0.004 ile %0.02 arasında değişmektedir. BAK çok düşük dozlarda bile korneo-konjonktival yüzeye toksik etkilere sahiptir ve deterjan özellikleri nedeniyle gözyaşı film stabilitesini değiştirir. Koruyucu madde içermeyen ilaçların, ticari olarak satılan koruyucu madde içeren şekillerinden daha az toksik olduğu bulunmuştur. Timolol kullanan hastalarda koruyucu madde içermeyen timolol tedavisine geçildiğinde gözyaşı kırılma zamanının arttığı, epitel geçirgenliğinin azaldığı, hasta şikayetlerinin hafiflediği ortaya konmuştur (26).

Thiomersal gibi bazı koruyucu maddeler immunoalerjik reaksiyonlara neden olurken BAK'ın konjonktiva, kornea ve subepitelyal dokulara etkileri muhtemelen direkt toksik etkiye bağlıdır. BAK, kornea epitelinin üzerinde absorbe olan konjonktiva müsün tabakasını bozarak gözyaşı film tabakasının çabuk kırılmasına ve kuru alanların ortaya çıkmasına yol açar (26). Öte yandan betaxolol %0.50 ve timolol %0.50 kullanımının, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gözyaşı fonksiyon testlerini anlamlı olarak değiştirmeden goblet hücrelerindeki azalmaya bağlı olarak kuru göz semptomlarına yol açtığı bildirilmiştir (34,35).

Brimonidin tartratın ticari şekli (Alphagan®, Allergan), 2 mg brimonidine tartrate, 0.05 mg BAK ve yardımcı maddeler (polivinil alkol, NaCl, NaCl, HCL) içerir. Brimonidine tartrate %0.2, yaygın kullanılan göz damlası formunda oküler yüzey değişikliğine neden olmakla birlikte, etken ya da koruyucu maddenin mi sorumlu olduğu koruyucu madde içermeyen brimonidin çalışılarak gösterilebilir.

Çalışmamızın amacı hastalar tarafından kullanılan şekliyle ilacın oküler yüzeye etkisini ortaya koymak olduğu için aktif madde veya prezervan maddeye karşı reaksiyon gelişimi arasındaki ayrım gösterilmeye çalışılmadı.

Brimonidine tartrate (Alphagan), pilokarpin ve beta blokerlerde olduğu gibi oküler yüzey üzerinde yan etkilere sahip olup uzun süreli kullanımında kuru göz semptomlarına yol açabileceği ve filtran cerrahi başarısını olumsuz etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalı ve hastalar bu açıdan da izlenmelidir. Önemli bir nokta ise gözyaşı film tabakası bozukluğu olan hastalarda glokom ilaçlarının durumu ağırlaştıracağıdır (36). Bu nedenle glokom tedavisine başlamadan önce hastalarda gözyaşı fonksiyonlarının incelenmesi faydalı olabilir. Glokom gibi uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren kronik hastalıklarda koruyucu madde içermeyen göz damlası şekillerinin üretilmesi en azından koruyucu maddeye bağlı yan etkileri önlemenin iyi bir yolu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication I. The conjunctival cell profile. Arch Ophthalmol 1994; 112:1437-45.
2. Yalvaç IS, Gedikoğlu G, Karagöz Y, Akgün U, Nurözler A, Koç F, Kasım R, Duman S. Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. Acta Ophthalmol Scand 1995; 73:246-8.
3. Van Beek L, Mulder M, Haeringen N J, Kijlstra A. Topical ophthalmic β blockers may cause release of histamine through cytotoxic effects on inflammatory cells. Br J Ophthalmol 2000; 84:1004-7.
4. Baudouin C. Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface. Curr Opin Ophthalmol 1996; 7:80-6.
5. Arıcı MK, Arıcı DS, Topalkara A, Güler C. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. Clin Experiment Ophthalmol 2000; 28:113-7.

6. Nuzzi R, Finazzo C, Cerruti A. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva and lacrimal response. *Int Ophthalmol* 1998; 22:31-5.
7. Mietz H, Niesen U, Krieglstein GK. The effect of preservatives and antiglaucomatous medication on the histopathology of the conjunctiva. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232:561-5.
8. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldchild M, Becquet F. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucomatous drugs. Human and animal studies. *Ophthalmology* 1999; 106:556-63.
9. Van Beek LM, Keizer RJW, Polak BCP, Elzenaar PR, Haeringen NJ, Kijlstra A. Incidence of ocular side effects of topical β blockers in the Netherlands. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:856-9.
10. Nelson DJ, Havener VR, Cameron D. Cellulose acetate impression of the ocular surface-Dry eye state. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:1869-72.
11. Nortlund JR, Pasquale LR, Robin AL, Rudikoff MT, Ordman J, Chen KS, Walt J. The cardiovascular, pulmonary and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:77-83.
12. Tseng SCG. Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985; 92:728-33.
13. Tseng SCG, Hirst L, Maumenee AE, Kenyon KR, Sun TT, Green WR. Possible mechanism for the loss of goblet cells in mucin deficient disorders. *Ophthalmology* 1984; 91:545-52.
14. Baudouin C, de Lunardo C. Short term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalconium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:39-42.
15. Boudouin C, Garcher C, Haouat N, Bron A, Gastraud P. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1994; 101:454-60.
16. Albietz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001; 22:8-18.
17. Arıcı MK, Topalkara A, Güler C, Arıcı DS, Eğılmez R, Demircan S. Uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımının trabekülektomi başarısı ve konjonktival yüzeye etkisi. *MN Oftalmoloji* 1997; 4:57-60.
18. Brandt JD, Wittppenn JR, Katz LJ, Steinmann WN, Spaeth GL. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long-term topical medication. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:297-301.
19. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA. Long term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology* 1989; 96:327-35.
20. Jean MDS, Debbasch C, Brignole F, Rat P, Warnet J-M, Baudouin C. Toxicity of preserved and unpreserved anti-glaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000; 20:85-94.
21. 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.
22. Cunliffe A, McIntyre CA, Rees RC, Rennie IG. Pilot study on the effect of topical adrenergic medications on human Tenon's capsule fibroblasts in tissue culture. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:70-5.
23. Williams DE, Nyugen KD, Shapourifar-Tehrani S, Kitada S, Lee DA. Effects of timolol, betaxolol, and levobunolol on human Tenon's fibroblast in tissue culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 3:2233-41.
24. Baun O, Heegaard S, Kessing SV, Prause JU. The morphology of conjunctiva after long-term topical antiglaucoma treatment. *Acta Ophthalmol Scand* 1995; 73:242-5.
25. Young TL, Higginbotham EJ, Zou X, Farber MD. Effects of topical glaucoma drugs on fistulized rabbit conjunctiva. *Ophthalmology* 1990; 97:1423-7.
26. Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, Debbasch C, Baudouin. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res* 2000; 32:3-8.
27. Stewart WC, Stewart JA, Holmes KT, Leech J. Differences in ocular surface irritation between timolol hemihydrate and timolol maleate. *Am J Ophthalmol* 2000; 130:712-6.
28. Shimazaki J, Hanada K, Yagi Y, Yamagami J, Ishioka M, Shimmura S, Tsubota K. Changes in ocular surface caused by antiglaucomatous eye drops: prospective, randomised study for the comparison of 0.5% timolol vs 0.12% unoprostone. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1250-4.
29. Wang Y, Kashiwagi K, Chen H, Bo Ou MJ, Lizuka Y, Tanaka Y, Tsukahara S. Effects of isopropyl unoprostone ophthalmic solution on cultured rabbit corneal epithelial cells. *Ophthalmologica* 2001; 215:229-34.
30. Lark KK, Pasha AS, Yan X, Edward DP. The effect of latanoprost and brimonidine on rabbit subconjunctival fibroblasts. *J Glaucoma* 1999; 8:72-6.
31. Thgesen J, Aaen K, Theodorsen F, Kessing SV, Prause JU. Short-term effect 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; 78:37-44.
32. Mietz H, Schlötzer U, Strassfeld C, Krieglstein GK. Effect of latanoprost and timolol on the histopathology of the rabbit conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42:679-87.
33. Mietz H, Schrehardt US, Lemke JH, Krieglstein. Early conjunctival changes following treatment with metipranolol and preservatives are not reversible with dexamethasone. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:452-9.

34. Başmak H, Yıldırım N, Cantürk E, Başer G, Yurdakul S. Topikal β bloker kullanan olguların gözyaşı fonksiyon testleri ve impresyon sitolojisi sonuçları. MN Oftalmoloji 1995; 2:106-8.
35. Erşahin C, İzgi B, Manav G, Türker G. %0.5 Betaxolol HCL ve %0.5 Timolol Maleatın gözyaşı yapımı ve niteliği üzerine etkisi. Türk Oft Gaz 1992; 22:358-63.
36. Kuppens E VMJ, Jong CA, StolwijkTR, Keizer RJW. Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. Br J Ophthalmol 1995; 79:339-42.

Geliş Tarihi: 14.01.2002

Yazışma Adresi: Dr.Ümit Übeyt İNAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD AFYON

uuinan@superonline.com

*XXXV. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde (23-26 Eylül 2001 İzmir) sözlü bildiri olarak kısmen sunulmuştur.