

Glokom Olgularında Nasolakrimal Kanal Blokajının Topikal Tedavi Üzerine Etkisi

Nurşen ARITÜRK*, İhsan ÖGE**, Dilek ERKAN***, Yüksel SÜLLÜ*, Mustafa ŞAHİN

ÖZET

Bilateral primer açık açılı glokom (PAAG) tanısıyla takip ve tedavi edilen her iki gözüne aynı antiglokomatöz ilaç kullanan 20 hasta incelemeye alındı. Olguların tek göz alt noktularına silikon tıkaç uygulanarak nasolakrimal kanal blokajı yapıldı. Tıkaç uygulanan göz ile uygulanmayan gözdeki göziçi basınçları (GİB) tıkaç öncesi ve sonrası karşılaştırılarak uygulanan medikal tedavinin etkinliği araştırıldı. Tıkaç uygulanan gözde, tıkaç öncesi ve sonrası GİB'lerinin karşılaştırılmasında ortalama 2.00±0.43 mmHg düşüş saptandı ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu (P<0.001), tıkaç uygulanmayan gözde ise tıkaç öncesi ve sonrası GİB'nda 0.20±0.25 mmHg düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (P>0.05) tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Glokom, Puntum obstruksiyonu, Puntum tıkaçı

T Klin Oftalmoloji 1995, 4:292-295

SUMMARY

THE EFFECTS OF NASOLACRIMAL CANAL BLOKAGE ON TOPICAL MEDICATIONS FOR GLAUCOMA

Twenty patients with primary open angle glaucoma who have been treated with identical antiglaucoma eye drops in both eyes were examined. Silicone punctal plugs were used to occlude the inferior punctum of one eye, in order to block the nasolacrimal canal. The intraocular pressures and effects of the medical therapy before and after punctal occlusion were compared. Punctal occlusion significantly decreased the intraocular pressure with an average of 2.00±0.43 mmHg in the plugged eyes (P<0.001). The intraocular pressure in the unplugged control eyes did not change significantly (P>0.05) after punctal occlusion of the fellow treated eye.

Key Words: Glaucoma, Punctal obstruction, Punctum plug

T Klin J Ophthalmol 1995, 4:292-295

Giriş

Glokom tedavisinde amaç, GİB'ni düşürerek görme kayıplarını önlemektir (1). Glokom hastalarının takibinde GİB tek başına bir kriter olmayıp, optik diskteki ve görme alanı değişikliklerinin de birlikte değer-

lendirilmesi gerekir. GİB medikal tedavi ile kontrol altında (21 mmHg<ilaçlı) olsa bile beklenmeyen ani GİB yükselmeleri optik sinirde hasara neden olup görme alanı defektlerine yol açabilir. Yamashita yaptığı çalışmada trabekülektomi sonrası görme alanı defektlerinde daha çok GİB'nin kontrol edilemediği olgularda ilerleme olduğunu, en az ilerlemenin ise GİB'nin 15 mmHg'nin altında olduğu olgularda görüldüğünü bildirmiştir (2). Glokomun medikal tedavisinde ideal olan GİB'nin mümkün olduğunca en düşük seviyede tutulmasıdır.

Topikal uygulanan antiglokomatöz ilaçlar konjonktiva, kornea ve skleradan intraoküler dokulara absorbe olarak etkinlik gösterirler. Absorbsiyon miktarını ilaç ile oküler yüzey arasındaki temas zamanı belirler. Göz

Geliş Tarihi: 14.03.1995

* Uzm.Dr.Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Göz Hast.ABD,

** Prof.Dr.Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Göz Hast.ABD,

*** Yard.Doç.Dr.Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Göz Hast.ABD,

**** Dr.Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Göz Hast.ABD, Araş Gör.

SAMSUN

Yazışma Adresi: Nurşen ARITÜRK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları ABD, SAMSUN

damlalarının çoğu uygulamadan **15-30** sn içinde direne olur ve bunun %80'ini nasolakrimal kanal aracılığıyla gerçekleşir (3). Bu direnaja yolunun blokajı ilacın oküler yüzeyde daha uzun süre temas etmesini, dolayısıyla absorpsiyon miktarının ve etkinliğinin artmasına neden olur.

Nasolakrimal sistem aracılığıyla direnaja engellenmesi göz kapaklarının kapatılması, iç kantüse parmak basmak, punktuma konulan kollagen, silikon tıkaçlar, siyanoakrilat yapıştırıcılar ve minimal termal koter ile yanık gibi birçok değişik yöntemlerle gerçekleştirilebilir (4).

Biz çalışmamızda, nasolakrimal kanal blokajı için, bilateral glokomu olup topikal antiglokomatöz ilaç kullanan olgularda silikon punktum tıkaçı uyguladık ve GİB değişimini araştırdık.

Materyel ve Metod

Bu çalışma 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom biriminde bilateral PAAG tanısı ile takip edilen GİB'leri bir veya daha fazla ilaç ile kontrol altında olan hastalarda yapıldı. Her iki gözüne aynı tip ve aynı dozda ilaç alan hastalar olmasına dikkat edildi. Uygun olan hastaların bir gözlerinin alt punktumuna silikon tıkaç uygulandı.

Silikon tıkaç uygulanmadan önce olguların tümünde her iki gözde alt ve üst punktumlardan girilerek nasolakrimal kanal lavajı yapıldı. Geçmişte veya halen nasolakrimal kanal tıkanıklığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Nasolakrimal kanalın açık olduğu belirlendikten sonra tıkaç uygulanacak göze lokal anesfetik damla damlatıldı. Punktum dilatörü ile punktum dilate edilerek özel uygulayıcısıyla tıkaç punktuma takıldı. Tıkaç uygulanmayan göz kontrol grubu olarak alındı. Tıkaç uygulanacak göz randomize olarak seçilmesine rağmen her iki gözün GİB'leri ilaçla normal sınırlar içinde (**21** mmHg<) olup, GİB'nin diğerine göre daha yüksek seyrettiği göz tercih edildi.

Tüm olguların işlem öncesi biomikroskopik muayeneleri yapılarak gelişebilecek komplikasyonlar açısından ekstraoküler yapılar ve ön kamaraları değerlendirildi. Görme keskinliği, glokomatöz optik disk değişimi, görme alanı muayeneleri test öncesi ve sonrası yapılarak karşılaştırıldı. Tıkaç uygulandıktan sonra, kullanılan göz damlaları ve tıkaçla ilgili gelişebilecek yan etkiler (kaşıntı, iritasyon, epifora, konjonktivit, korneal epitelyopati) kaydedildi.

Tıkaç uygulanan ve uygulanmayan gözde tıkaç öncesi ve sonrası GİB değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı incelendi. Her iki gruptaki GİB düşüş miktarları karşılaştırılarak, anlamlı olup olmadığı araştırıldı. Tıkaç öncesi GİB değeri olarak teselden önce **3** gün boyunca aynı zamanlarda ölçülen GİB değerlerinin ortalaması alındı. Tıkaç uygulandıktan sonra tıkaçın

etkinliği için bir hafta beklenildi. Tıkaç sonrası GİB değeri olarak bir hafta aralarla 4 kez yapılan kontrollerdeki GİB değerlerinin ortalaması alındı.

İstatistiksel değerlendirme her iki gözde tıkaç öncesi ve sonrası GİB değişimini değerlendirmek için "Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi", tıkaç uygulanan ve uygulanmayan gözlerdeki GİB düşüş miktarının karşılaştırılması için "Mann-Whitney-U Testi" kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların **7'si** erkek, **13'ü** kadın, yaşları **30** ile **65** arasında değişmekte olup ortalama **53.75±8.86** idi. Bilateral/PAAG tanısıyla takip edilen olguların daha önceden 1'ine trabekülektomi, 6'sına tek göze, 3'üne iki göze Argon Laser Trabeküloplasti uygulandığı saptandı. Bu işlemlerin testden **1** yıl önce yapıldığı belirlendi. Olguların **4'ü** tek ilaç, **81** ikili, **8'i** üçlü tedavi almakta idi. Tedavide tek ilaç alanlar beta-blokör, ikili alanlar beta-blokör+epinefrin veya beta blokör+pilokarpin hidroklorid, kullanılmakta idi. Olguların tümünün yapılan rutin muayenesinde görme keskinliğinin **0.7-Tam**. C/D oranlarının **0.2-0.6** arasında değiştiği, Goldmann perimetresiyle yapılan görme alanlarında minimal periferik daralmanın olduğu tesbit edildi.

20 hastanın tıkaç öncesi yapılan, Goldmann aplanasyon tonometresiyle GİB ölçümlerinde, GİB'nin bir gözde ortalama **17.65±0.31** mmHg, diğer gözde **19.60±0.50** mmHg olduğu belirlendi. GİB'nin yüksek olduğu gözlerin alt punktumuna silikon tıkaç uygulandı. Sadece alt punktuma konularak, üst punktum aracılığı ile gözyaşının direnaja sağlanıp epifora gelişmesi önlenildi. Tıkaç **8** olguda sağ, **12** olguda sol göze uygulandı. Olgular tıkaç uygulandıktan sonra en az **4**, en fazla **9** hafta ortalama **6.65±0.72** hafta takip edildi. Bu süre içinde bir hafta aralarla yapılan kontrollerde GİB değerlerinin yaklaşık olarak günün aynı saatlerine denk gelecek şekilde alınmasına çalışıldı. Tıkaç uygulanan gözde, tıkaç öncesi ve sonrası GİB'nde ortalama **2.00±0.43** mmHg'lık düşüş miktarının istatistiksel olarak anlamlı (**P<0.001**) olduğu tesbit edildi. Tıkaç uygulanmayan gözlerde tıkaç öncesi ve sonrası GİB'da **0.20±0.25** mmHg'lık düşüş tesbit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (**P>0.05**) belirlendi. Tıkaç uygulanan gözlerdeki GİB'ı düşüş miktarı ile tıkaç uygulanmayan gözlerdeki GİB düşüş miktarı karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı (**P<0.05**) olduğu tesbit edildi.

Çalışma süresi içinde **1** olguda **1** gün süren kaşıntı ve yanma, **1** olguda **2** gün süren kızarıklık ve epifora yakınması oldu. Daha sonra bu yakınmalar kendiliğinden geçti. **2** olguda tıkaçın düştüğü saptandı. Tıkaçın düştüğü ilk kontrolde farkedilerek, tekrar uygun bir tıkaç uygulandı. Tıkaç sonrası enfeksiyon, korneal epitelyopati gibi komplikasyonlar hiçbir olguda görülmeydi.

Tablo 1. Olguların gözyi basınç değışiklikleri

Gözler	Tıkaç öncesi GİB	Tıkaç sonrası GİB	Tıkaç sonrası ve öncesi GİB farkı	P*
Tıkaçlı göz	19.60.0.50	17.60±0.41	2.00±0.43	<0.001
Tıkaçsız göz	17.65±0.31	17.45±0.29	0.20±0.25	>0.05
Tıkaçlı göz-tıkaçsız göz (basınç farkı)	1.95±0.41	0.15±0.20	1.80±0.43	<0.05
P**	<0.01	>0.05	<0.05	

P* Wilcoxon Eşleştirilmiş iki Örnek Testi (Wilcoxon's signed-rank test)

P" Mann VVhitney-U Testi (Wilcoxon's rank-sum test)

Test tamamlandıktan sonra yapılan muayenede görme keskinliği, C/D oranları ve görme alanlarında bir değışiklik saptanmadı.

Tartışma

Oküler ilaçların biyolojik aktiviteyi veriliş şekline ve uygun miktarda verilmesine bağlıdır. Spesifik etkileri ise ilacın fiziksel ve kimyasal özelliğine (partikül büyüklüğü, çözünürlük özelliği), oküler yüzeyin anatomik ve morfolojik değışikliklerine (korneal kalınlık, korneal epitelyal bariyer), gözyaşı veya humöraközün fizyolojik özelliklerine ve oküler yüzeyin (inflamasyon ve ödem gibi) patolojik değışiklikleri gibi birçok faktöre bağlıdır (5).

Çok iyi bilinmektedir ki, topikal ilaçların konsantrasyonunu etkileyip etkinliğini azaltan birçok faktör vardır. Bunlar ilacın gözyaşında dilue olması, gözyaşı filminin buharlaşması, konjonktivadaki damarlardan sistemik absorpsiyon, gözyaşı filminin nasolakrimal kanal aracılığı ile direnaji ve gözyaşı filmindeki proteinler tarafından bağlanmasıdır (5). Oküler ilaçların direnaji ve dilüsyonunun yanısıra gözyaşının oluşum hızı ve direnaji da ilaçların biyolojik etkinliklerini azaltan önemli faktörlerdir (6,7).

Gözyaşının dakikada 14 mikrolitresi nasolakrimal direnaji yolu ile atılmaktadır, ilaç etkinliğini arttırmak için volüm miktarı artırılabilir. Fakat yapılan klinik çalışmalarda optimal volümün 20 mikrolitre olması gerektiği, fazla volümün (50 mikrolitre) ilacın intraoküler konsantrasyonunu arttırmadığı tersine nasolakrimal sistem aracılığıyla direnajın artmasına, nasofarinks mukozasından daha fazla absorbe olarak istenmeyen sistemik yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir (6-8).

Oküler ilaçların gözyaşında konsantrasyonunu arttırmak için ilaçlar damla, süspansiyon ve merhem gibi değışik formülasyonlarda hazırlanmaktadır. Ayrıca uzun süreli belli hızda, belli miktarda ilaç salınımını sağlayabilen kontrol edilebilir uygulama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar hidrofilik ilaçlar için yumuşak kontakt lensler, eriyebilir özellikte hidrofilik polimerlerden yapılmış "Corneal shields"ler, hidrofobik ilaçlar için kapsül tipi sistemler (Ocusert-pilokarpin) gibi ve silikondan yapılmış "implantable" uygulayıcı sistemlerdir. Tüm bu sistemlerde amaç sürekli sık uygulamadan kurtulmak,

uzun süreli oküler temas sağlayarak ilaç etkinliğini arttırmaktır (5).

Oküler yüzeye uygulanan ilaçlar kornea, sklera ve konjonktiva gibi dokulardan penetre olmaktadır. Sklera göz küresinin %92'sini kaplamasına rağmen dens yapıda olması ve üzerinin konjonktiva ile örtülü olması absorpsiyon miktarını azaltmaktadır. Kornea epitelinde ise hücresel bariyerler mevcuttur. Bu bariyerlerden difüzyon hızı ilacın hidrofilik veya hidrofobik özelliğine göre değışmektedir, ilaçların absorpsiyon miktarını ilaç ile oküler yüzey arasındaki temas zamanı belirler. Göz damlalarının çoğu uygulamadan 15-30 sn içinde direne olur ve bunun %80'i nasolakrimal sistem aracılığı ile gerçekleşir (3). Bu direnaji yolunun inhibisyonu ilacın oküler yüzeyde daha uzun süre kalmasını sağlayarak ilacın absorpsiyonunu dolayısıyla etkinliğini artırır.

Nasolakrimal sistem aracılığı ile direnajın engellenmesi değışik yöntemlerle yapılabilir. Parmakla iç kantüse 5 dakika basmak, yine 5 dakika süre ile gözleri kapamak, punktuma konulan kollogen veya silikon tıkaçlar, siyanoakrilat yapıştırıcı ve minimal termal koter ile geçici olarak veya kanalikül laserasyonu, punktumun laser veya termal koterle yakılması ile kalıcı punktum tıkanıklığı oluşturulabilir (4). Bu yöntemler daha çok kuru göz tedavisinde kullanılmaktadır. Biz bu çalışmamızda punktuma silikon punktum tıkaçı koyarak, antiglokomatöz ilaçların etkinliğindeki değışikliği inceledik. Her iki gözüne aynı antiglokomatöz ilaçları kullanan olgularda bir göze tıkaç koyup diğer gözü kontrol grubu aldık. Tıkaç uyguladığımız gözde tıkaç sonrası GİB değerlerinde tıkaç sonrası GİB değerlerinde tıkaç öncesine göre ortalama 2.00±0.43 mmHg'lık bir düşüşün gerçekleştiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tesbit ettik.

Zimmerman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nasolakrimal kanalın tıkanıklığı veya 5 dakika süreyle göz kapaklarını kapamanın topikal uygulanan floroseinin gözyaşındaki konsantrasyonunu %69 ile %46 oranında arttırdığını bildirmişlerdir (9). Yine aynı çalışmada %0.5 Timolol maleat'ın sistemik absorpsiyonuna etkisi incelenmiş, nasolakrimal tıkanıklığın %67, göz kapaklarını kapamanın %65 oranında sistemik absorpsiyonu azalttığı, böylece istenmeyen yan etkilerin azaltıldığı bildirilmiştir (9). Jones benzer bir çalışmada nasolakrimal kanal tıkanıklığı için iç kantüse 5 dakika süreyle basmanın veya gözleri kapatılarak nasolakrimal pompa etkisini

GLOKOM OLGULARINDA NASOLAKRİMAL KANAL BLOKAJININ TOPIKAL TEDAVİ ÜZERİNE ETKİSİ

azaltmanın ilacın oküler yüzeyle temas süresini uzattığını ve nasofarengial mukoza ile teması azaltarak sistemik absorpsiyonu, dolayısıyla sistemik yan etkileri azalttığını bildirmiştir (10). Huang ve arkadaşları glokom hastalarında silikon punktum tıkaçı uyguladıkları gözde GİB'da tıkaç uygulanmayan göze göre daha fazla azalma olduğunu göstermişlerdir (11). Kass ve arkadaşları pilokarpin (12) ve beta-blokör (13) uygulanan hastalarda damladan sonra parmakla 5 dakika süreyle puntal tıkanıklık yaptırmışlar ve ilaçların etkinliğinde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Willis ve arkadaşları kuru gözlü olan 18 hastada dört noktuma punktum tıkaç uygulamışlar ve bu hastaların yakınmalarını değerlendirmişler, en önemli komplikasyonun punktum tıkaçının düşmesi olduğunu bildirmişlerdir (14). Çalışmamızda 2 olguda tıkaç düşmesi görülmüştür. 1 olguda kaşıntı nedeniyle gözünü oğuştururken düştüğü, 1 olguda kapak tonusunun azlığı nedeniyle punktum geniş olduğu için düştüğü tesbit edildi. Freeman tıkaç öncesi punktumun aşırı dilate edilmesinin ve uygun yerleştirilmemesinin düşmeye neden olduğunu bildirmiştir (15). Bizim olgularımızda aşırı dilataşyon yapılmadı.

Sonuç olarak, nasolakrimal direnaj sisteminin tıkanıklığı göz damlalarının oküler yüzey ile temas süresini arttırarak, gözyaşındaki konsantrasyonunu ve intraoküler absorpsiyon miktarını arttırmaktadır. Glokom hastalarında GİB'nin mümkün olduğunca en düşük seviyede tutmak amaçlandığından risk grubu oluşturan olgularda uygulanması basit ve yan etkisi olmayan silikon punktum tıkaç uygulaması, önerilebilir.

Kaynaklar

1. Watson PG. When to operate on open angle glaucoma. *Eye* 1987; 1:51.
2. Yamashita H. Trabeculectomy: A prospective study of complications and results of long-term follow-up. *Jpn J Ophthalmol* 1985; 29:250-62.
3. Shell JW. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. *Surv Ophthalmol* 1982; 26:207.
4. Knapp ME, Frueh BR, Nelson CC, Müsch DC. A comparison of two methods of punctal occlusion. *Am J Ophthalmol* 1989;108:315-9.
5. Albert MD, Jakobiec FA. Principles and Practice and of Ophthalmology: Basic Sciences. WB Saunders Company, 1994:916-29.
6. Patton TF. Ocular drug deposition. In: Robinson JR, ed. Ophthalmic Drug Delivery System. Washington DC: American Pharmaceutical Association, 1980.
7. Mishima S. Clinical pharmacokinetics of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sei* 1981; 21:504.
8. Milder B. The lacrimal apparatus. In: Moses RA, ed. Adler's Physiology of the Eye. 7th ed. St Louis: CV Mosby, 1981.
9. Zimmerman TJ, Kooner KS, Kandarakis AS and Zeigler LP. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:551.
10. Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. *Am J Ophthalmol* 1966; 62:47-52.
11. Huang TC, Lee DA. Punctal occlusion and topical medications for Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:151-5.
12. Kass MA, Meitzer DW, Gordon M, Cooper D, Goldberg JJ. Compliance with Topical Pilocarpine treatment. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:515-23.
13. Kass MA, Gordon M, Morley RE, Meitzer DW, Goldberg JJ. Compliance with Topical Timolol treatment. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:188-93.
14. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH and Holland EJ. The treatment of aqueous-deficient dry eye with removable punctal plugs. *Ophthalmology* 1987; 94:514.
15. Freeman JM. The punctum plug: evaluation of the new treatment for the dry eye. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975; 79:OP874.