

Antiglokomatöz İlaç Kullanımı ile Nazolakrimal Kanal Tıkanıklığı İlişkisi

Relationship Between Antiglaucoma Therapy and Nasolacrimal Duct Obstruction

Dr. Özgür ARTUNAY,^a
Dr. Erdal YÜZBAŞIOĞLU,^a
Dr. Alper ŞENGÜL,^a
Dr. Rifat RASİER,^a
Dr. Halil BAHÇEÇİOĞLU^a

^aGöz Hastalıkları AD,
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 19.02.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 19.03.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Özgür ARTUNAY
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
artunay@gmail.com

ÖZET Amaç: Amacımız Primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarında uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımı ile primer nazolakrimal kanal tıkanıklığı (NLKT) arasındaki muhtemel ilişkiyi araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** En az 5 yıl ve üzeri süreyle PAAG nedeni ile düzenli olarak timolol maleat ve/veya prostaglandin analogları içeren antiglokomatöz damla kullanan 110 hastanın 205 gözü (grup 1) ile yine en az 5 yıldır glokom şüphesi nedeni ile ilaçsız takip edilen 92 hastanın 184 gözü (grup 2) kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Hasta dosyaları geriye dönük olarak tarandı ve son kontrollerinde NLKT ile ilgili semptomlar açısından durumları bir kez daha değerlendirildi. Kesin tanı dijital subtraction makrodakriyosistografi ile konuldu. İki grup NLKT gelişimi açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Aralarında benzer demografik ve cinsiyet dağılımı olan iki gruptan grup 1'in ortalama takip süresi 6.4 ± 1.2 yıl iken, grup 2'nin ortalama takip süresi 6.7 ± 1.4 yıl idi. NLKT tespit edilen göz sayısı grup 1 ($n=28$, %13.65)'de grup 2 ($n=13$; %7.06)'ye göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.01$). NLKT gelişen PAAG hastalarının %28.5'i yalnız timolol maleat ($n=8$), %21.5'i yalnız prostaglandin analogları içeren damlalar ($n=6$) kullanırken, bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların oranı %50 ($n=14$) idi. Grup 1'de ortalama NLKT gelişim süresi 4.8 ± 2.4 yıl idi. **Sonuç:** PAAG hastalarında timolol maleat ve/veya prostaglandin analogları içeren uzun süreli antiglokomatöz damla kullanımı NLKT gelişme riskini arttırmaktadır. Bu ilişkiyi inceleyen çok-merkezli, geniş olgu sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Glokom, açık açılı; nazolakrimal kanal

ABSTRACT Objective: To investigate the possible association between the long-term use of topical antiglaucoma therapy for primary open-angle glaucoma (POAG) and primary acquired nasolacrimal duct obstruction (NLDO). **Material and Methods:** The study group consisted of 205 consecutive eyes of 110 patients who have been using topical antiglaucoma drops which contained timolol maleat and/or prostaglandin analogues for treatment of POAG for at least 5 years (group 1). The control group consisted of 92 consecutive eyes of 184 patients who were followed up for suspect glaucoma without medication (group 2). Medical records were reviewed retrospectively and patients were interrogated about the NLDO. The final diagnosis was based digital subtraction macrodacryocystography. We compared the prevalence rates of NLDO between the two groups. **Results:** While the mean follow up time was 6.4 ± 1.2 years in group 1, 6.7 ± 1.4 years in group 2. The baseline characteristics were not different between the groups. The number of NLDO in group 1 ($n=28$; %13.65) was significantly higher than in group 2 ($n=13$; %7.06) ($p<0.01$). Of 28 patients who had developed NLDO in group 1, 28.5% ($n=8$) were using topical timolol containing drugs alone, 21.5% ($n=6$) were using prostaglandin analogues alone, and 50% were using both drugs simultaneously. The mean occurrence time of NLDO was 4.8 ± 2.4 in group 1. **Conclusions:** POAG patients treated by timolol maleat and/or prostaglandin analogues are associated with an increased risk for development of NLDO. Large multicenter studies are needed to ascertain this relationship.

Key Words: Glaucoma, open-angle; nasolacrimal duct

Nazolakrimal kanal tıkanıklığı (NLKT)'nin en sık nedeni idiyopatik primer kazanılmış NLKT olmakla birlikte, sekonder patolojilere bağlı olarak da görülebilir.¹⁻⁵ Konjenital, travmatik, inflamatuvar, neoplastik, kemoterapi ve göz çevresine uygulanan radyoterapiye bağlı olarak gelişebilir.⁶ Epifora şikâyetiyle gelen birçok hastada problem NLKT'dir.

NLKT'nin bir diğer nedeninin de topikal antiglokomatözlerin kullanımı olabileceği düşünülmüştür.⁷⁻¹⁵ Son yıllarda glokoma tanısı, takibi ve tedavisinde kaydedilen ilerlemelerle antiglokomatöz ilaç kullananların sayısı, kullanılan ilaç sayısı ve ilaç kullanma süreleri arttığından NLKT görülme sıklığı da artmıştır. Beta-bloker kullanımı ile NLKT sıklığı arasında bağlantı kuran yayınlar olmakla birlikte, bildiğimiz kadarıyla prostaglandin analogları içeren antiglokomatöz ilaçların kombine ya da yalnız kullanımı ile NLKT gelişimini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, primer açık açılı glokoma (PAAG) tanısı ile timolol maleat ve/veya prostaglandin analogları içeren antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarla, glokoma şüphesiyle izlem altına alınan, ancak antiglokomatöz ilaç kullanmayan hastalar arasındaki NLKT gelişim sıklığını karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza glokoma birimimizdeki tarama sonucu en az 5 yıl ve üzeri süreyle PAAG tanısı alıp düzenli olarak timolol maleat ve/veya prostaglandin analogları içeren antiglokomatöz damla kullanan ve ilaç kullanımı öncesi epifora tanımlamayan 110 hastanın 205 gözü çalışma grubu olarak alınmıştır. Yine kliniğimizde en az 5 yıl ve üzeri süre ile glokoma şüphesi nedeni ile takip edilen ve öncesinde epifora anamnezi olmayan 92 hastanın 184 gözü de kontrol grubu olarak alınmıştır. Düzenli takip edilen hasta dosyaları geriye dönük olarak taranmış ve son kontrollerinde de hastalara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildikten ve izin alındıktan sonra NLKT ile ilgili semptomlar açısından (epifora, sık geçirilen konjunktivit, punktuamlardan pürülan akıntı, mediyal kantus bölgesinde ağrı gibi) son durumları bir kez daha değerlendirilmiştir. Çalışma-

mız Helsinki Bildirgesi-2008 kriterlerine uygun olarak düzenlenmiştir. Son muayenelerinde epifora şikâyeti olan hastalara basınçlı sonda lavaj uygulanmıştır. Tıkanıklık tespit edilen hastalara kesin tanı için dijital subtraction makrodakriyosistografi çekilmiştir. Bunun sonucunda, radyolojik olarak kesin NLKT tanısı almış hastaların sayısı ve bu hastaların ilaç kullanımının kaçınıcı yılında NLKT tanısı aldığı, kayıtlardan ve son muayenede elde edilen verilerden saptanarak değerlendirme kapsamına alınmıştır. Sekonder nedenlere (konjenital, inflamatuvar, travmatik, buruna ait patolojiler vb.) bağlı NLKT gelişen hastalarla glokoma tedavisi öncesi NLKT şüphesi nedeni ile herhangi bir işlem uygulanmış hastalar, sistemik romatizmal hastalığı olan, sistemik antiinflamatuvar ve/veya beta-bloker kullanan, uzun süreli başka topikal damla kullanan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. Grup 1'de düzensiz glokoma regülasyonu nedeni ile ilacı değiştirilen, bu ilaçlar dışında başka tedavi protokolüne geçilen veya cerrahiye giden hastalar ile grup 2'de glokoma tespit edilip ilaç başlanan hastalar değerlendirmeye alınmamıştır.

PAAG hastalarının tanısı nonkontakt tonometri, fundus muayenesi ve görme alanı defektleriyle konulmuş ve açılarının açıklığı gonyoskopi ile saptanmıştır. Tedavi ile tüm hastalarda glokomatöz hasar gelişimi kontrol altına alınmıştır. Kullanılan ilaç tiplerine göre de değerlendirme yapılmıştır. Tek ilaç kullanan hastaların yanında bu ilaçları ayrı ayrı ya da tek bir preparatın içinde kombine kullanan hastalar da değerlendirilmiştir. Veriler SPSS 10.0.1 paket programına göre yapılmış ve ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U ve 2-tailed t-testi kullanılmıştır. Anlamlılık derecesi için $p < 0.05$ alınmıştır.

BULGULAR

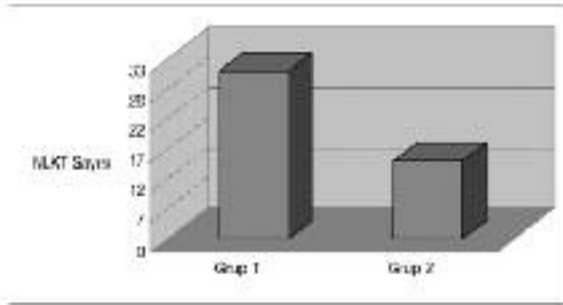
Hastaların yaş ortalamaları grup 1 için 62.46 ± 6.1 yıl iken, grup 2 için 60.56 ± 4.6 47 yıl idi. Grup 1'de 60 kadın 50 erkek var iken, grup 2'de ise 50 kadın ve 42 erkek vardı. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Grup 1'in ortalama takip süresi 6.4 ± 1.2 yılken grup 2'de ortalama takip süresi 6.7 ± 1.4 yıldır. Grup 1'deki yirmi sekiz gözde NLKT

(%13.65) tespit edildi. Grup 2'de ise 13 göz NLKT (%7.06) tanısı almıştı (Şekil 1). İki grup arasındaki NLKT gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p < 0.001$). NLKT gelişen PAAG hastalarının 15 (%53.57)'i kadın, 13 (%46.43)'ü erkekti ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). NLKT gelişen ve düzenli olarak timolol maleat ve/veya prostaglandin analogları içeren antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda ortalama NLKT gelişim süresi 4.8 ± 2.4 idi.

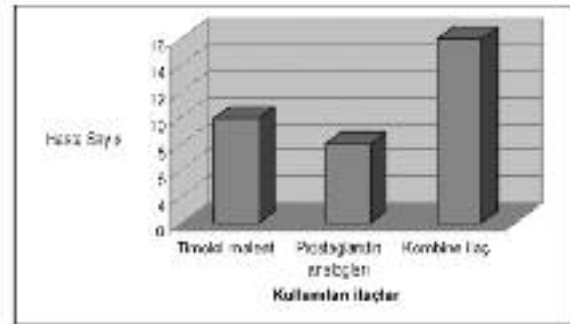
Antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların 71 (%34.6)'i timolol maleat, 80 (%39)'i prostaglandin analogları, 54 (%26.3)'ü bu iki ilacı birlikte kullanmakta idi. NLKT gelişen PAAG hastalarının %28.5 ($n = 8$)'i, yalnız timolol maleat %21.5 ($n = 6$) yalnız prostaglandin analogları içeren damlalar kullanırken, bu ilaçları ayrı ayrı ya da tek bir preparatın içinde kombine kullanan hastaların oranı ise %50 ($n = 14$) idi (Şekil 2). Grup 1'de NLKT gelişen 28 gözün 20 (%71.4)'sinde bilateral tutulum izlendi

TARTIŞMA

Erişkinlerde epifora çoğunlukla NLKT'ye ikincil olarak gelişir. Tıkanıklığın etiolojisinde genelde



ŞEKİL 1: Grup 1 ve 2 arasındaki nazolakrimal kanal tıkanıklığı dağılımı.



ŞEKİL 2: Nazolakrimal kanal tıkanıklığı olan hastaların kullanılan ilaçlara göre dağılımı.

lakrimal boşaltıcı sistemini inflamasyonu vardır.^{1,4} Bu inflamasyon, idiyopatik olabildiği gibi infeksiyonlara bağlı olarak da gelişebilir ya da gözyaşı sistem mukozasının kronik irritasyonu sonucu da oluşabilir. Sharir ve Zimmerman 1992 ve 1994 yıllarında yaptıkları çalışmalarda kullanılan topikal damlaların değişik konsantrasyonlarda NLKT'ye neden olabileceğini bildirmişlerdir.^{10,11} Furmethide iodide, ekotiyofat iyodid, timolol maleat, pilokarpinin ve epinefrinli damla kullanımı ile NLKT arasındaki ilişkiyi bildiren çeşitli yayınlar mevcuttur.⁷⁻¹⁰ Son yıllarda glokom tanısı, takibi ve tedavisinde kaydedilen ilerlemelerle antiglokomatöz ilaç kullananların sayısı, kullanılan ilaç sayısı ve ilaç kullanma süreleri arttığından NLKT görülme sıklığı da artmıştır. Diğer taraftan birçok yeni ve yüksek konsantrasyondaki ilacın piyasaya girdiği ve artan konsantrasyonların daha fazla oranda mukozal irritasyon yaptığı da düşünülürse, antiglokomatöz kullanımı ile NLKT sıklığındaki artışın daha belirgin olacağı açıktır. 2007 yılında Japonya'da yapılan bir çalışmada, timololün nazolakrimal kanal lümeninde daralmaya neden olduğu gözyaşı kesesinde herhangi bir daralma yapmadığı bildirilmiştir.¹⁴ Bu etkinin ise timololün otonom sinir sistemi üzerinde yaptığı değişikliklerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Preseptal orbiküler kastan (Jones kası) ve pretarsal kastan (Horner kası) gelen derin kas lifleri ile gözyaşı kesesini saran lakrimal diyaf-ram gözyaşı pompa sisteminin en önemli elemanlarıdır.^{1,2} Beta-blokerlerin uzun süreli kullanımının nazolakrimal kese ve kanal çevresindeki bu kaslarda istemsiz tonus artışına neden olabileceğini ve mukozal sekresyonları azaltıcı etkisi ile de irritasyonu arttırarak tıkanıklık oluşturabileceğini düşünmekteyiz. 2008 yılında Seider ve ark., timolol içeren topikal antiglokomatöz kullanan hastalarda primer kazanılmış NLKT'nin daha fazla oranda görüldüğünü bildirmişlerdir.⁸ Beta-bloker kullanımı ile NLKT sıklığı arasında bağlantı kuran yayınlar olmakla birlikte, prostaglandin analogları içeren antiglokomatöz ilaçların kombine ya da tek başına kullanımı ile NLKT gelişimini inceleyen araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ilk olarak prostaglandin analogları içeren antiglokomatöz ilaçların da NLKT sıklığını arttırdığını saptadık. Ti-

molol maleat içerikli damla kullanan hastalarda prostaglandin analogları içeren preparatlara oranla daha fazla oranda NLKT saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, muhtemelen mukozal irritasyon nedeni ile oluşan NLKT'de timololün daha fazla oranda irritasyon yaptığı düşünülmüştür. Uzun süreli prostaglandin analogları içeren antiglokomatöz ilaçların kullanımının da kanal mukozasında prostaglandinlere bağlı irritasyon ve kronik inflamasyon oluşturabileceği ve bunun da tıkanıklığa yol açabileceği değerlendirilmiştir. Ayrıca, prostaglandinlerin mukozal zarlar üzerinde mukus ve fosfolipid yapımını artırıcı etkisi mevcuttur. Bu artış ise kanal akışkanlığını azaltacaktır. Bunun yanında bu iki etken maddenin kombine kullanımında irritasyon daha fazla olacağından, çalışmamızda da gösterildiği gibi NLKT gelişim riski artmaktadır.

Kadınlarda nazolakrimal kanalın daha dar olduğu ve özellikle histerektomi olmuş veya ciddi jinekolojik problemleri olan kadınlarda daha sık dakriyosistorinostomi yapıldığı bildirilmiştir.¹⁶ Bu çalışmada araştırmacılar ooferektomi sonrası gelişen iyatrojenik menopoza ve düşük östrojen seviyeleri nedeniyle artmış oranda NLKT bildirmişlerdir. Ancak çalışmamızda NLKT sıklığı kadınlarda daha fazla izlenmekle birlikte istatistiksel açıdan bir fark bulunamamıştır. Sefi ve ark. da primer edinsel NLKT gelişiminde, çok sayıda nazal patoloji ve paranasal sinüs hastalıklarının birlikte rol oynadığını iddia etmişlerdir.¹⁷ Kashkouli ve ark. ise bizim so-

nuçlarımıza benzer şekilde kombine antiglokomatöz ilaç kullanımı ile NLKT gelişme riskinin arttığını bildirmişlerdir.¹⁸ Ülkemiz istatistiklerine göre NLKT sıklığı ile ilgili kesin veri yoktur. Ancak çalışmamızdaki bulgulardan hareketle, ülkemizde sıkça rastladığımız bilinçsiz göz damlası kullanımı sonucu NLKT sıklığında artma beklenebilir. Gerekiz veya çok ilaçla yapılan glokom tedavisinin sosyoekonomik zararları olduğu gibi NLKT gelişim riskini de artırarak ilave morbitideye neden olacağı açıktır.

Çalışmamızda antiglokomatöz kullanan PAAG hastalarında ilaç kullanmayan aynı yaş grubundaki glokom şüpheli hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla NLKT geliştiği tespit edilmiştir. NLKT gözlenen hastaların anlamlı bir kısmının bilateral olması, kullanılan antiglokomatöz ilaçların nazolakrimal kanal üzerindeki etkisinin her iki gözü de etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bunun da antiglokomatöz kullanan PAAG hastalarında NLKT'nin rastlantısal gelişmiş olma olasılığını azalttığı değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ayrıca, NLKT gelişiminin uzun süreli antiglokomatöz ilaç kullanımının daha çok 4 ila 5. yılları arasında ortaya çıkmaya başladığı da gösterilmiştir. PAAG hastalarında timolol maleat ve/veya prostaglandin analogları içeren uzun süreli antiglokomatöz damla kullanımı NLKT gelişme riskini arttırmaktadır. Bu risk kombine ilaç kullanımında daha fazladır. Bu konuda çok-merkezli, geniş olgu sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Paulsen FP, Thale AB, Hallmann UJ, Schaudig U, Tillmann BN. The cavernous body of the human efferent tear ducts: function in tear outflow mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):965-70.
2. Tanenbaum M, McCord CD. Lacrimal drainage system. In: Tasman W, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology*. 3rd ed. Vol. 4. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 1-34.
3. Mauriello JA Jr, Palydowicz S, DeLuca J. Clinicopathologic study of lacrimal sac and nasal mucosa in 44 patients with complete acquired nasolacrimal duct obstruction. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 1992;8(1):13-21.
4. Tucker N, Chow D, Stockl F, Codère F, Burnier M. Clinically suspected primary acquired nasolacrimal duct obstruction: clinicopathologic review of 150 patients. *Ophthalmology* 1997;104(11):1882-6.
5. Ekinçiler OF, Doğan H, Tatlışen N, Karaküçük S. Congenital nasolacrimal duct obstruction in Kayseri, Turkey. *Turk J Pediatr* 1994;36(1):21-33.
6. Choussy O, Babin E, Delas B, Bailhache A, François A, Marie JP, et al. [Primary malignant tumors of the lacrimal sac and nasolacrimal duct] *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2007;124(6):309-13.
7. McNab AA. Lacrimal canalicular obstruction associated with topical ocular medication. *Aust NZJ Ophthalmol* 1998;26(3):219-23.
8. Seider N, Miller B, Beiran I. Topical glaucoma therapy as a risk factor for nasolacrimal duct obstruction. *Am J Ophthalmol* 2008;145(1):120-123.
9. Spaeth GL. Nasolacrimal duct obstruction caused by topical epinephrine. *Arch Ophthalmol* 1967;77(3):355-7.

10. Zimmerman TJ, Sharir M, Nardin GF, Fuqua M. Therapeutic index of pilocarpine, carbachol, and timolol with nasolacrimal occlusion. *Am J Ophthalmol* 1992;114(1):1-7.
11. Sharir M, Zimmerman TJ. Nasolacrimal occlusion improves the therapeutic index of antiglaucoma medications. *J Assoc Acad Minor Phys* 1994;5(2):62-7.
12. Zimmerman TJ, Sharir M, Nardin GF, Fuqua M. Therapeutic index of epinephrine and dipivefrin with nasolacrimal occlusion. *Am J Ophthalmol* 1992;114(1):8-13.
13. Janssen AG, Mansour K, Bos JJ, Castelijns JA. Diameter of the bony lacrimal canal: normal values and values related to nasolacrimal duct obstruction: assessment with CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22(5):845-50.
14. Narioka J, Ohashi Y. Effects of beta-adrenergic antagonist on width of nasolacrimal drainage system lumen. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(5):467-75.
15. Narioka J, Ohashi Y. Effects of adrenergic and cholinergic antagonists on diameter of nasolacrimal drainage system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(12):1843-50.
16. Lee AJ, Mitchell P, Rohtchina E, Healey PR; Blue Mountains Eye Study. Female reproductive factors and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2003;87(11):1324-8.
17. Sefi N, Uğurlu Ş, Erdoğan N, Türe M, Maden A. [Nasal and paranasal sinus diseases in the development of primary acquired nasolacrimal duct obstruction]. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2001;10(1):8-12.
18. Kashkouli MB, Rezaee R, Nilforoushan N, Salimi S, Foroutan A, Naseripour M. Topical antiglaucoma medications and lacrimal drainage system obstruction. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;24(3):172-5.