

# Timolol Maleatın Konjonktiva Sitolojisi ve Gözyaşı Fonksiyonları Üzerine Etkisi

F.KÖROĞLU\*, M.KOÇAŞ", R.ORTAÇ\*\*\*, Z.ÇAKMAKLI

## SUMMARY

### THE EFFECT OF TIMOLOL MALEAT ON CONJUNCTIVAL CYTOLOGY AND TEAR FILM FUNCTIONS

*On 47 eyes of 25 primary open-angle glaucoma patients who were on topical timolol maleat therapy Schirmer's I test and tear film break up time were performed. By the conjunctival impression cytology technique goblet cells of the upper bulbar conjunctiva were counted and conjunctival epithelial cells were investigated. The results were compared with those of the control group of the similar age. No statistically significant difference was found between the Schirmer's test results of the patients of and the control group, but the tear film break up time was 8.334 sec. in patients and 13.580 sec. in the control group; Goblet cells were 60.12/mm<sup>2</sup> in patients and 80.12/mm<sup>2</sup> in the control group. Squamous metaplasia was present in 10 eyes of 5 patients and only in 1 eye of the control group (Statistically significant). [Ophthalmology 1992; 1(4):336-338]*

**Key Words:** Primary open-angle glaucoma, Timolol maleat, Schirmer I test, Conjunctival cytology

## ÖZET

Primer açık açılı glokom tanısı alıp lokal timolol maleat kullanan 25 hastanın 47 gözüne Schirmer I testi uygulandı, gözyaşı kırılma zamanı ölçüldü, konjonktival impresyon sitolojisi tekniği ile üst bulber konjonktivaya ait goblet hücreleri sayıldı. Konjonktiva epitel hücreleri değerlendirildi. Bulgular yaş bakımından uygun kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Hasta veya kontrol grubunu Schirmer I test sonuçları arasında istatistiksel olarak belirli bir fark bulunmazken, gözyaşı kırılma zamanı hasta grubunda ortalama 8.234 sn, kontrol grubunda 13.580 sn; goblet hücreleri hasta grubunda mm<sup>2</sup> de 60.12, kontrol grubunda 80.12 bulundu. Skuamoz mctaplazi hasta grubunda 5 olgunun 10 gözünde iken, kontrol grubunda 1 olgunun 1 gözünde saptandı (istatistiksel olarak anlamlı).

Geliş: 7.7.1992

Kabul: 6.11.1992

\* Uz.Dr.A.S.S.izmir Devlet Hastanesi Göz Kliniği

\*\* A.S.S. izmir Devlet Hastanesi Göz Kliniği Başasıstani

\*\*\* Uz.Dr.Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Kliniği

\*\*\*\*A.S.S.izmir Devlet Hastanesi Göz Kliniği Şefi, İZMİR

**Anahtar Kelimeler:** Primer açık açılı glokom, Timolol maleat, Schirmer I testi, konjonktiva sitolojisi

## GİRİŞ

Uzun etkili, nonselektif bir beta bloker olan timolol maleat, müstahzar olarak ilk beta bloker özelliğini taşımakta ve halen en çok kullanılan beta bloker durumunu korumaktadır (1,2,3). Timololün glokom tedavisinde yaygın olarak kullanılmasıyla birlikte, ilaca ait bildirilen yan etkilerin sayısı da artış göstermiştir (4). Timolol kullanan bazı hastalarda gözyaşı salgısının azalabileceği, ancak hastada gözyaşı salgısı bazal sekresyon değerinin çok altında olmadığı takdirde bunun önem taşımayacağı bildirilmiştir (5,6). Bu arada timololün oküler pemfigoide çok benzeyen ve ilaca bağlı pemfigoid olarak adlandırılan, konjonktivanın büzüşmesi ve kronik bir iltihap ile birlikte giden tabloya yol açabileceği dikkati çekmiştir, konjonktiva goblet hücrelerinde azalma yaptığı belirtilmiştir.

Timolol maleatın gözyaşı salgısı ve tabakasında oluşturduğu değişiklikler, hem klinik açıdan hem de hastalarda ilaç toleransı yönünden pratik olarak önem taşımaktadır. Bu nedenle bizde uzun süre kullanılan topikal timolol maleatın gözyaşı sekresyonu ve konjonkti-

va goblet hücreleri sayısı üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Atatürk Sağlık Sitesi İzmir Devlet Hastanesi Göz Polikliniğinde primer açık açılı glokom (PAAG) tanısı alıp takip ve tedavileri yapılan 25 hastanın 47 glokomlu gözünde yürütüldü. Hastaların yaşları 43 ile 84 arasında değişmekteydi. Ortalama yaşları 43 ile 84 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 65.96 idi, hastaların 11'i erkek, 14 ü kadındı. Çalışma kapsamına alınan olguların hepsi topikal timolol maleat %0.05'lik konsantrasyonda kullanılmakta olup, kullanma süresi 1 yıl ile 9 yıl arasında değişmekteydi. Hastalarda ön segment patolojisi olmamasına özen gösterildi. Bulguları karşılaştırmak için, polikliniğimize gözlük muayenesi için başvuran 25 kişinin 50 gözü kontrol grubunu oluşturdu. Yaşları 40 ile 83 arasında değişmekteydi, ortalama yaş 58.36 idi. Olguların 10'u erkek, 15'i kadın idi, refraksiyon kusuru dışında ön segment patolojisi ve ilaç kullanma öyküsü yoktu.

Hasta ve kontrol grubuna aynı şekilde:

1. Schirmer I testi yapıldı.
2. Gözyaşı kırılma zamanı (Break up time BUT) ölçüldü.
3. Konjonktiva baskısı slındı-impresyon sitolojisi.

Temel prensipleri ilk defa Egberk ve arkadaşları (8) tarafından ortaya konmuş olan konjonktivanın impresyon sitolojisi için Millipor type GS 0.22 sellülöz asetat

TİMOLOL MALEATIN KONJONKTİVA SİTOLOJİSİ VE GÖZYAŞI FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

filtre kağıdı kullandık. Filtre kağıdı 4x5 mm'lik, 1 tarafı asimetrik çıkıntılı şeritler şeklinde kesildi. Mat yüzü konjontivaya gelecek şekilde, limbustan 2 mm uzaklıkta üst bulber konjontivaya değdirildi, üzerine hafif baskı yapıldı, 5 sn. sonra filtre kağıdı çıkıntı yerinden penset ile tutuldu ve soyarak konjontivadan alındı. Alınan örnekler %10 formal içinde flkse edildi. Daha sonra Hematoksilen ve modifiye pas (9) boyası uygulandı. Havada kurutulan örnekler İm-mersiyon yağı ile saydamlaştırıldı ve lamel ile kapatıldı. Bu şekilde hazırlanan örnekler ışık mikroskobunda x40 büyütme ile incelendi. Örneklerde:

1. Goblet hücre dansitesi,
2. Epitel hücrelerinde skuamöz değişiklikler araştırıldı.

Goblet hücrelerin sayımı için örneklerde rastgele alan seçildi, x40 büyütme alanına düşen goblet hücreleri sayıldı. Bu sayım preparatı kaydırarak 5 komşu alanda gerçekleştirildi ve ortalama goblet hücre sayısı gözönüne alındı. x40 büyütme alanı oküler mikrometre ile ölçüldü, 1 mm"ye düşen goblet hücre sayısı hesaplandı.

Epitel hücreleri nukleusta ve nukleo-sitoplazma oranındaki değişikliklere göre değerlendirildi. Değerlendirme Nelson'un (10) tanımladığı ve çeşitli yazarlarca kullanılan skuamöz metaplazi derecelendirilmesine göre gerçekleştirildi:

Grade 0: Epitel hücreleri normal büyüklükte, oval veya yuvarlak. Nukleus-sitoplazma oranı 1:2. Kümeler halinde PAS ile koyu boyalı goblet hücreleri.

Grade 1, Epitel hücreleri biraz daha büyük, poligonal, nukleus-sitoplazma oranı 1:3. Goblet hücreleri sayıca azalmış ancak halen PAS pozitif.

Grade 2. Epitel hücreleri daha büyük, poligonal, nukleus-sitoplazma oranı 1:4, 1:5. Goblet hücreleri sayıca ileri derecede azalmış, PAS ile zayıf boyalı.

Grade 3. Epitel hücreleri ileri derecede genişlemiş. Nukleuslar piknotik ya da tümüyle kaybolmuş, hücreler birbirlerinden ayrılmışlar. Goblet hücreleri hiç yok. Nukleus-sitoplazma oranı 1:6'dan büyük.

Çalışmamızda bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde Student t testi, X<sup>2</sup> testi ve korelasyon testi uygulandı.

**BULGULAR**

Çalışmanın yürütüldüğü glokomlu hasta grubunun yaş ortalaması 65.96±10.28, kontrol grubunun ise 58±10.79 olup, istatistiki olarak iki grubun yaş ortalamaları arasındaki fark önemli bulunmamıştır (p<0.05). Çalışmamız kapsamına alınan hastaların tümü glokom tedavisi için tek topikal ilaç olarak Timolol maleat %0.05'lik kullanılmaktaydı. İlaç kullanma süresi 1-9 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 3.66±2.29 yıl idi.

Schirmer I ve BUT sonuçları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunda Schirmer I ortalamalarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunurken (p>0.05), BUT ortalamalarında iki grup arasında önemli bir fark bulundu (p<0.01).

Konjontivanın impresyon sitolojisi tekniği ile elde edilen preparatların ışık mikroskobunda incelenmesi sonucu hasta grubunda 47 gözün 37'sinde skuamöz metaplazi derecesi Grade: 0, 8 gözde, Grade: 1, 2 gözde Grade: 2 ola-

rak değerlendirildi. Kontrol grubunda 50 gözün 49'u Grade: 0, 1 göz ise Grade: 1 olarak değerlendirildi. İki grup arasında fark anlamlı bulundu (p<0.05) (Tablo 3).

Goblet hücre dansitesi x40 büyütme alanında ve mm<sup>2</sup>'de aynı zamanda iki grup arasındaki karşılaştırma Tablo 4'de verilmiştir. Hasta grubunda mm<sup>2</sup>'de ortalama 60.12±35.63, kontrol grubunda 80.12±39.48 goblet hücreleri bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p 0.05).

**Tablo 1. Schirmer I sonuçları**

Schirmer I (mm)	Hasta Grubu			Kontrol Grubu		
	Vaka	Göz	%	Vaka	Göz	%
10 mm'nin altında	5	9	19.15	2	3	6
10-25 mm arası	16	28	59.17	18	34	68
25 mm'nin üstünde	6	10	21.28	7	13	26
Toplam	25	47	100	25	50	100
En düşük değer	3 mm			8 mm		
En yüksek değer	30 mm			30 mm		
Ortalama	17.94+8.56 mm			20.92+6.815 mm		

**Tablo 2. BUT sonuçları**

BUT (Saniye)	Hasta Grubu			Kontrol Grubu		
	Vaka	Göz	%	Vaka	Göz	%
10sn'nin altında	18	32	68.09	11	19	38
10-25 sn arası	10	15	31.91	17	30	60
25 sn'nin üstünde	—	—	—	1	1	2
Toplam	25	47	100	25	50	100
En düşük değer	3 sn			5 sn		
En yüksek değer	20 sn			30 sn		
Ortalama	8.34+4.448 sn			13.58+6.214 sn		

**Tablo 3. Konjontivanın impresyon sitolojisi sonuçları**

BUT (Saniye)	Hasta Grubu			Kontrol Grubu		
	Vaka	Göz	%	Vaka	Göz	%
Grade: 0	20	37	78.72	25	49	38
Grade: 1	4	8	17.02	1	1	2
Grade: 2	1	2	4.26	—	—	—
Grade: 3	—	—	—	—	—	—

**Tablo 4. Goblet hücre sayısı karşılaştırması**

Goblet hücre sayısı	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
En düşük değer	x40 mm <sup>2</sup>	0.60 3.75
En yüksek değer	x40 mm <sup>2</sup>	27.20 170.0
Ortalama değer	x40 mm <sup>2</sup>	9.619 60.12+35.63
		3.80 23.75 28.80 180.0 12.822 80.12+39.48

Yukarıdaki verilerde görüldüğü gibi, **topikal Timolol** maleat kullanan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada, gözyaşı kırılma zamanı, **skuamöz** metaplazi dereceleri ve **mm<sup>2</sup>**'ye düşen **goblet** hücre sayısında anlamlı fark bulunurken, **Schirmer I** sonuçlarında fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Her iki grupta elde edilen verilerin yaş, cinsiyet ve ilaç kullanma süresi ile aralarında önemli ilişki saptanmadı.

## TARTIŞMA

Oküler pemfigoid gözün müköz zarlarını ilgilendiren kronik, ilerleyici bir hastalıktır. **Bu hastalık konjonktivanın** büzüşmesi, subepitelial iltihabi hücre infiltrasyonu, submukozal dokunun yeni oluşan bağ dokusu ile işgali ve daha sonra bu dokunun kontraksiyonu ile karakterizedir. Çeşitli yazarlar oküler pemfigoide çok benzeyen bir tablonun **topikal ilaç kullanan hastalarda geliştiğini** bildirmişlerdir (7,11,12) **James T.Patten (11) 1976 yılında Echothiophate iodit kullanan 2 hastada idiopatik oküler skatrisyel pemfigoid bulgularına benzer klinik bulgular saptamış ve rapor etmiştir.** Nielsen ve Eriksen (6) 1979'da **Timolol maleat kullanan 30 hasta arasında 7 hastada kuru göz hissi geliştiğini rapor etmişlerdir.** Mark B. Schervood ve arkadaşları (13) **topikal antiglokomatöz ilaç kullanan vakalarda konjonktiva epitel katında goblet hücrelerinde belirgin azalma, hiyalin cisimler ve nonepitelial hücrelerde ise artış görülmüştür.**

**Glokomun tıbbi tedavisinde evrensel olarak kabul edilen bir kullanım alanına sahip olan Timolol maleatın gözyaşı fonksiyon testlerinin ve konjonktiva sitolojisinin üzerinde etkisini araştırmak amacıyla yaptığımız bu çalışmada, gözyaşı sekresyonunda önemli azalma saptanmadı. Gözyaşı kırılma zamanı ortalaması normal değerlerin altında bulundu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli fark saptandı. mm<sup>2</sup>'ye düşen goblet hücre sayısının literatürde üst bulber konjonktiva için verilen normal değerlerden (14) yüksek bulduk. Bu farklılığın filtrenin konjonktiva temas lokalizasyonundan veya hücrelere sayma tekniğimizden kaynaklanabileceğini düşü-**

**nüyoruz. Ancak iki grup arasında goblet hücre darsitesinde önemli fark bulundu. Timolol kullanan grupta goblet hücrelerinde belirgin azalma saptandı. Konjonktiva epitel hücrelerinin değerlendirilmesinde ilaç kullanan vakalarda 4 hastanın 8 gözünde skuamöz metaplazi Grade: t, 1 hastanın 2 gözünde Grade: 2 bulundu. Kontrol grubunda 1 hastanın 1 gözünde skuamöz metaplazi Grade: 1 bulundu. İki grup arasında istatistiksel fark anlamlıydı.**

Çalışmamızda Timolol maleatın gözyaşı sekresyonunu etkilemediğini, **goblet hücrelerinde azalma yaptığını göstermektedir. Goblet hücrelerinin müsin sekresyonunu ve gözyaşı filminin stabilizasyonunu etkilemektedir.**

Başarer ve arkadaşları (5), **Timololun gözyaşı sekresyonunu etkilemediğini bulmuşlardır. Aksine Elçioğlu ve ark. (15) Timolol kullanan hastalarla kontrol grubu arasında Schirmer I'de önemli bir fark saptamışlardır. Aynı çalışmacılar (15) Timolol ve kombine ilaç kullananlarda gözyaşı kırılma zamanında kısalma, goblet hücrelerinde azalma ve skuamöz metaplazi sürecinin başladığını saptamışlardır. Alp ve ark. (16) ve irkeç ve ark. (17) benzeri çalışmalarda Timololun goblet hücrelerinde önemli derecede azalma yaptığını saptamışlardır.**

**Alp ve ark. (18) diğer bir çalışmada Timolol kullanan grup ile kontrol grubu arasında goblet hücre dansitesinde fark saptamamışlardır.**

**Konjonktivada goblet hücre kaybının başlıca 2 patolojik olay sonunda geliştiği gösterilmiştir. Bu olaylardan birincisi substansia propriadaki damarların kaybı, diğeri ise yoğun iltihabi reaksiyondur (16). Mevcut bulgularla Timolol kullanan olgularda goblet hücre kaybını açıklamak tatminkar olmamaktadır. Bu konuda daha ayrıntılı immünolojik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Buna rağmen topikal Timolol kullanımının normal konjonktivada hücresel ve yapısal düzeyde değişiklikler oluşturduğu gözden kaçırılmamalı ve olgular sadece bir glokom hastası olarak değil, aynı zamanda ciddi sorunlarla karşılaşabilecek oküler pemfigoid adayları olarak da izlenmelidir.**

## KAYNAKLAR

1. Phillips CI, Howitt G and Rowlands DJ. Propranolol as ocular hypotensive agent. Br J Ophthalmol 1967; 51:222.
2. Editorial:Beta-blokere for glaucoma. Lancet 1979; 1:1064.
3. Kosman ME. Timolol in the treatment of open angle glaucoma. JAMA 1979; 241:2301.
4. Schields MB. Textbook of Glaucoma 2<sup>nd</sup>. ed Baltimore: William andWilkins, 1987; 361-73.
5. Başarer T, Oğuz V, Çiçekdağı M, Furizment E. Timolol maleatın gözyaşı sekresyonu üzerine olan etkisinin araştırılması. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1983;17:407-11.
6. Nielsen NV, Eriksen JS. Timolol. Transitory manifestations of dry eyes in long term treatment. Acta Ophthalmol 1979; 57:418.
7. Poullquen Y, Patey A, FosterCS, Goichot L, Savaldilli M. Drying-induced cicatricial pemphigoid affection of the conjunctiva. Ophthalmology 1986; 93:773-5.
8. Egbert PR, Lauber S, Maurice DM. A simple conjunctival biopsy. Am J Ophthalmol 1977; 84(6):798-801.
9. Second edition, Mo Graw-Hill Book Company. Manual of histologic and special staining technics 1960; 132-33.
10. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impression of the ocular surface. Arch Ophthalmol 1983; 101:1868-72.
11. Patten JT, Cavanagh HD, Alansmith MR. Induced ocular pseudopemphigoid. Am J Ophthalmol 1976; 82(2):272-6.
12. Tauber J, Melamed S, Foster S. Glaucoma in patients with ocular cicatricial pemphigoid. Ophthalmology 1989; 96:33-7.
13. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchlinge RH. Long-term morfologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. Ophthalmology 1989; 96(3):327-35.
14. Elçioğlu M, Urgancıoğlu M, Gözüm N, Pekşayar G. Konjonktivanın sitolojik baskısı tekniği ve normal popülasyondaki sonuçlar. 22. Ulusal Kongre Bülteni 1988; 1:353-7.
15. Elçioğlu M, Gözüm N, Urgancıoğlu M, Türker G, Sansoy N, Erbenli T. Pilocarpin ve/veya Timolol maleat kullanan hastalarda konjonktiva sitolojisinin ve gözyaşı fonksiyon testlerinin özellikleri. 23. Ulusal Oftalmoloji Kongre Bülteni, Adana 1989.
16. Alp B, Yemiş L, Irkeç M, Aktım Y, Ulusoy S. Beta-adrenerjik reseptör blokerlerinin konjonktiva mukus sektörleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. I. Ulusal Glokom Sempozyumu Kitabı, Konya 1987.
17. Irkeç M, Saatçi O, Alp B, Memiş L. Beta bloker kullanımına bağlı konjonktiva değişiklikleri ve oküler pemfigoidin histopatolojik olarak incelenmesi. 22. Ulusal Kongre Bülteni, Konya 1988.
18. Alp B, Peker Ö, Aksoy F, Irkeç M. Glokom tedavisinde kullanılan ilaçların konjonktiva goblet hücreleri üzerine etkilerinin impresyon sitolojisi ile değerlendirilmesi. 23. Ulusal Oftalmoloji Kongre Bülteni, Adana, 1989.