

Topikal Travoprost %0,004 ve Bimatoprost %0,03 Kullanımının Oküler Yüzey Üzerine Etkisi*

Tuncay Küsbeci (*), Faruk Öztürk (**), Güliz Yavaş (*), Fatma Aktepe (***), S. Samet Ermiş (****), Ümit Übeyt İnan (****)

ÖZET

Amaç: Primer açık açılı glokom hastalarında (PAAG) travoprost %0,004 ve bimatoprost %0,03 kullanımının oküler yüzey değişikliklerine etkisini incelenmek.

Gereç ve Yöntem: PAAG tanısı almış olan 78 hasta çalışmaya dahil edildi. 44 hastaya travoprost ve 34 hastaya bimatoprost başlandı. İlaç öncesi ve ilaç sonrası 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6. ayda rutin göz muayeneleri uygulandı. Göz içi basıncı (GİB) Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçüldü. Gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testleri uygulandı. İlaç öncesi ve ilaç sonrası 6.ayda fırça yöntemiyle konjonktiva sitolojisi uygulandı. Örnekler Nelson sınıflamasına göre evrelendirildi ve goblet hücre yoğunluğu değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama GİB, travoprost grubunda ilaç öncesi 21.4 ± 1.5 mmHg, ilaç sonrası 6.ayda 15.4 ± 1.6 mmHg, bimatoprost grubunda ise ilaç öncesi 22.0 ± 1.5 mmHg, ilaç sonrası 15.5 ± 1.4 mmHg olarak saptandı ($p < 0.05$). Tedavi öncesi yapılan konjonktiva sürüntülerinin değerlendirilmesinde travoprost grubunda alınan materyelin 25'i (%57) evre 0, 16'sı (%36) evre 1, 2'si (%5) evre 2 ve 1'i (%2) evre 3 olarak değerlendirildi. Bimatoprost grubunda ise alınan materyellerin 28'i (%82) evre 0 ve 6'sı (%18) evre 1 düzeyindeydi. Tedavi sonrası yapılan sitolojik değerlendirmede ise travoprost grubunda 7 gözde (%16) evre 0, 9 gözde (%20) evre 1, 23 gözde (%52) evre 2 ve 5 gözde (%12) de evre 3 saptandı ($p < 0.001$). Bimatoprost grubunda 8 gözde (%26) evre 0, 6 gözde (%18) evre 1, 16 gözde (%47) evre 2 ve 4 gözde (%12) de evre 3 saptandı ($p < 0.001$). Her iki grupta goblet hücre yoğunluğu, Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı ilaç öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$).

Sonuç: Travoprost ve bimatoprostun 6 aylık kullanımı GİB'da istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturmaktadır. Bunun yanında bu ilaçların oküler yüzey üzerine yan etkilerinin olduğu ve uzun süre ilaç kullanan hastalarda kuru göz bulgularına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, oküler yüzey, travoprost, bimatoprost

(*) Yard. Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Göz Hastalıkları AD.

(**) Prof. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Göz Hastalıkları AD.

(***) Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Patoloji AD.

(****) Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Göz Hastalıkları AD.

♦ Bu çalışma, 17-21 Eylül 2005 tarihlerinde Antalya'da yapılan 39. TOD Ulusal Oftalmoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Tuncay Küsbeci, AKÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Poliklinik binası Göz Hastalıkları Kliniği, Afyon E-posta: tkusbeci@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 13.09.2006

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 15.11.2006

Kabul Tarihi: 18.06.2007

SUMMARY

The Effect of Travoprost 0,004% and Bimatoprost 0,03% on Ocular Surface

Purpose: To determine the effect of the usage of travoprost %0,004 and bimatoprost %0,03 on ocular surface in patient with primer open angle glaucoma (POAG).

Methods: Seventy eight patients with POAG were enrolled into the study. Fourty four patients were started travoprost 0,004%, thirty four patients were started brimonidine 0,03%. Rountin ophthalmic examination was performed before and after treatment at first week, first month, thirrh month and sixth month. Intraocular pressure (IOP) was measured with Goldmann applanation tonometry. Schirmer and break up time (BUT) tests were performed in all examinations. Conjunctival cytology was taken from right eyes with brush cytology technic before treatment and was repeated approximately after treatment sixth month. Specimens were graded according to Nelson's classification of squamous metaplasia state of epithelial cells. Goblet cell density was also evaluated before and after treatment at six month.

Results: The mean IOP was 21,4±1,5 mmHg before treatment and 15,4±1,6 mmHg after treatment at six month in travoprost group (p<0,05). The mean IOP was 22,0±1,5 mmHg before treatment and 15,5±1,4 mmHg after treatment at sixth month in bimatoprost group (p<0,05). In the travoprost group, conjunctival specimens before treatment were evaluated as grade 0 in 25 eyes (%57), as grade 1 in 16 eyes (%36), as grade 2 in 2 eyes (%5) and as grade 3 in one eye (%2). After the treatment at sixth month, 7 eyes (%16) were evaluated as grade 0, 9 eyes (%20) as grade 1, 23 eyes (%52) as grade 2, and 5 eyes (%12) as grade 3 in the travoprost group (p<0.001). In the bimatoprost group, 28 eyes (%82) were evaluated as grade 0, 6 eyes (%18) as grade 1. After the treatment at sixth month, 8 eyes (%26) were evaluated as grade 0, 6 eyes (%18) as grade 1, 16 eyes (%47) as grade 2 and 4 eyes (%12) as grade 3 in the bimatoprost group (p<0.001). There was statistically significant difference in goblet cell density, Schirmer test, BUT before and after treatment at sixth month in both groups (p<0.05).

Conclusion: The decrease in IOP with the use of both travoprost and bimatoprost was statistically significant. This study showed that travoprost and brimonidine can have adverse effects on ocular surface and may give rise to dry eye symptoms.

Key Words: Primer open angle glaucoma, ocular surface, travoprost, bimatoprost

GİRİŞ

Primer Açık Açılı Glokom (PAAG) tedavisinde antiglokomatöz ilaç uygulaması halen ilk seçenektir. Antiglokomatöz ilaç seçenekleri günümüzde gittikçe artarken bu ilaçların uzun süre kullanımından kaynaklanan lokal ve sistemik yan etkilerinin neler olduğu önem kazanmaktadır. Lokal yan etkiler içerisinde ilacın etken maddesinin ya da koruyucunun sebep olduğu oküler yüzey değişiklikleri sıktır (1-5).

Koruyuculu topikal antiglokomatöz ilaçların uzun süre kullanımının oküler inflamasyon, allerji, fibrozis ve kuru göz sendromunu artırdığı, filtran cerrahinin başarısı üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (6,7). Konjonktiva makrofaj ve Langerhans hücreleri gibi immüno-komponent hücreleri içerdiğinden topikal ilaç uygulamalarında hedef doku olarak tanımlanmıştır. Glokom cerrahisi sırasında alınan konjonktiva biopsilerinde immüno-komponent hücreleri ve fibroblast sayısında anlamlı artış tespit edilmiştir (8-10).

Konjonktiva yüzey değişikliklerinin değerlendirilmesi insizyonel biopsi, konjonktival impresyon ve fırça sitolojisi metodlarıyla mümkündür. İnsizyonel biopsi konjonktivanın bir tek noktasının değerlendirilmesini sağlayan invaziv bir yöntemdir, bu sebeple oküler yüzeyi sınırlı şekilde değerlendirilmesine izin verir. Konjonktiva impresyon ve fırça sitolojisi ise oküler yüzeyi etkileyen hastalıklarda konjonktivanın değerlendirilmesini sağlayan ağrısız, güvenilir ve basit yöntemlerdir (11,12).

Travoprost %0,004 (Travatan, Alcon) ve bimatoprost %0,03 (Lumigan, Allergan) son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan etkin antiglokomatöz ilaçlardır. Travoprost, selektif prostanoid reseptör agonisti bir F2α analogu iken, bimatoprost, sentetik prostaglandin F2α analogu olarak doğal bir madde olan prostamid F2α'nın etkilerini selektif olarak taklit eder. Her iki ilaçta koruyucu olarak değişik oranlarda benzalkonyum klorür (BAK) içerir. (Travoprost 0,15 mg/ml, Bimatoprost 0,05 mg/ml) (13,14).

Bu çalışma ile prospektif olarak PAAG hastalarında travoprost ve bimatoprostun konjonktiva fırça sitolojisi ile oküler yüzey üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Göz hastalıkları kliniği glokom biriminde PAAG tanısı almış toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar travoprost başlanan 45 hasta ve bimatoprost başlanan 35 hasta olarak rastgele iki gruba ayrıldı. Hastaların bir gözü, iki gözüne ilaç başlanmış ise sağ gözleri çalışmaya dahil edildi. 18 yaşın altında olan, konjonktival skara yol açabilecek herhangi bir cerrahi geçirmiş olanlar, yapay göz yaşı vb. topikal herhangi bir göz damlası kullananlar, oküler yüzey bozukluğuna yol açan herhangi bir hastalığı olanlar (keratokonjonktivitis sicca, herpes, oküler pemfigoid vd.) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalara hazırlanan bilgilendirme formları verilerek onam alındı. Tüm hastalardan anamnez alınarak, kullandıkları ilaçlar ve oküler yüzey bozukluğu ile ilgili semptomlar sorgulandı. Ayrıntılı biomikroskopik muayene uygulanarak oküler yüzey değişikliklerine ait bulgular not edildi. Hastalara Goldman aplanasyon tonometresi kullanılarak GİB, Goldman üç aynalı kontak lensi ile açılı muayenesi, biomikroskop yardımıyla +90 Dioptrilik lens ile optik disk incelemesi yapıldı. Schirmer testi, göz yaşı kırılma zamanına (GKZ) ait değerler kaydedildi.

Topikal ilaç uygulamasına geçilmeden önce konjonktiva sitolojisi ilaç başlanacak gözde topikal lokal anestezi (Alcaine %0,05, Alcon) sağlandıktan sonra steril bir sitoloji fırçası (Cytobrush plus medscand, İsveç) yardımıyla hasta üst nazale bakarken, alt temporal konjonktiva bölgesinden fırçalanarak alındı. Konjonktival sürüntü örneği mikroskop lamı üzerine 360 derece döndürülerek dikkatli bir şekilde yerleştirildi ve %70'lik alkol ile fikse edildi. Bu işlemden sonra travoprost 1x1 ve bimatoprost 1x1 kullanmaya başlanan hastalara ilaç başlandıktan sonra 1.hafta, 1.ay ve 3. ay rutin muayeneler uygulandı. 6.aydan sonra fırça sitolojisi tekrarlandı.

Örnekler patolog tarafından körlenerek incelendi. Bu örnekler modifiye Periodic Asid Schiff boyama yöntemi ile boyandıktan sonra Nelson sınıflamasına göre evrelendirildi. Goblet hücre sayımı ışık mikroskopisi altında 40'lık büyütme ile en çok goblet hücre içeren alanlar saptandı. Bu alanlarda 200x büyütme ile 3 alanda goblet hücresi sayıldı ve her preparat için ortalama değer alındı.

Nelson Evreleme Sistemi: (15)

Evre 0: Epitelyal hücreler küçük ve yuvarlak olup sitoplazmaları eosinofiliktir. Nükleostoplasmik (N/S) oran 1/1 yada 1/2 dir. Goblet hücre sayısı (her alanda birkaç yada daha fazla) fazla olup sitoplazması geniş ve müsün içeriği boldur (Resim 1).

Resim 1. Evre 0; küçük ve yuvarlak epitel hücreleri ve dolgun goblet hücreleri (modifiye PAS, x200)



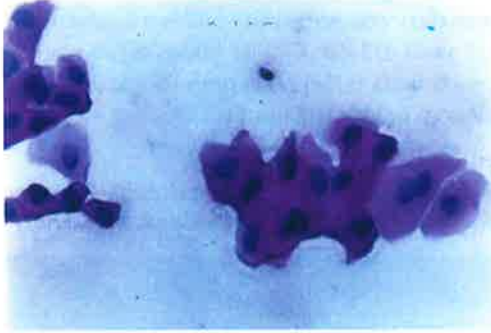
Evre 1: Epitelyal hücreler poligonal şekilli ve hafif daha büyüktür. Sitoplazma eosinofilik boyanır N/S oranı 1/3-1/4'tür. Goblet hücreleri sayıca daha azdır. (İki alanda 1 veya 2 tane) morfoloji ve müsün içeriği evre 1'deki gibidir (Resim 2).

Resim 2. Evre 1; hafif büyük ve poligonal epitel hücreleri (modifiye PAS, x200)



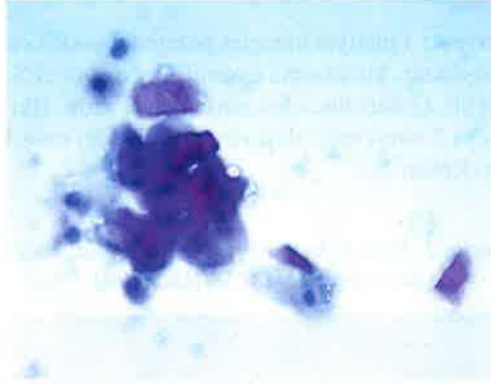
Evre 2: Epitelyal hücreler daha geniş ve daha poligonaldir. Sitoplazma daha soluk eosinofilik olarak boyanır. N/S oranı 1/5-1/6'dır. Goblet hücre sayısı oldukça azdır. (tüm örnekte 3 veya 5 tane) Hücre sınırları belirgin olmayıp daha küçüktür ve müsün içeriği daha da azdır (Resim 3).

Resim 3. Evre II; büyük ve poligonal epitel hücre grubu (modifiye PAS, x200)



Evre 3: (Skvamöz Metaplazi) Epitelyal hücreler daha büyük poligonal şekildedir. Sitoplazması bazofilik boyanmaktadır. Nükleuslar piknotiktir ya da yoktur. N/S 1/8'dir. Goblet hücresi görülmemektedir (Resim 4).

Resim 4. Evre III; Geniş bazofilik sitoplazmalı, piknotik nükleuslu büyük epitel hücreleri (modifiye PAS, x200)



Çalışmanın sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde Student t testi ve Ki kare testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Travoprost grubunda 1 hasta hiperemi, bimatoprost grubunda 1 hasta alerjik reaksiyon sebebiyle ilaçları değiştirildiği için çalışmadan çıkarıldı. Travoprost kullanan 44, bimatoprost kullanan 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması travoprost grubunda 59.8 ± 9.6 olup hastaların 24'ü erkek, 20'si kadındı. Bimatoprost başlanan grubun ortalama yaşı 58.7 ± 8.3 olup 18'i erkek 16'sı kadındı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Travoprost	Bimatoprost
Hasta sayısı	44	34
Ortalama yaş	59.8 ± 9.6	58.7 ± 8.3
Cinsiyet		
Kadın	20 (%45)	16 (%43)
Erkek	24 (%55)	18 (%57)

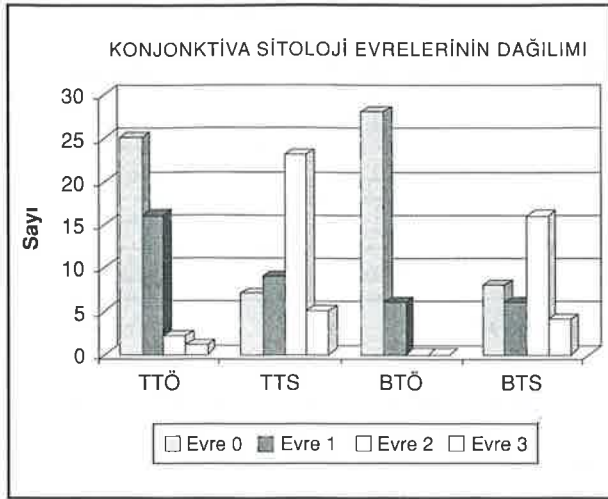
Tedavi öncesi yapılan konjonktiva sürüntülerinin değerlendirilmesinde travoprost grubunda alınan materyelin 25'i (%57) evre 0, 16'sı (%36) evre 1, 2'si (%5) evre 2 ve 1'i (%2) evre 3 olarak değerlendirildi. Bimatoprost grubunda ise alınan materyellerin 28'i (%82) evre 0 ve 6'sı (%18) evre 1 düzeyindeydi. Bu grupta evre 2 ve 3 düzeyinde olgu yoktu.

Tedavi sonrası yapılan sitolojik değerlendirmede ise travoprost grubunda 7 gözde (%16) evre 0, 9 gözde (%20) evre 1, 23 gözde (%52) evre 2 ve 5 gözde (%12) de evre 3 saptandı. Bimatoprost grubunda 8 gözde (%26) evre 0, 6 gözde (%18) evre 1, 16 gözde (%47) evre 2 ve 4 gözde (%12) de evre 3 saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası sitoloji skorları arasındaki fark her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 2, Şekil 1).

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası konjonktiva sitoloji evrelerinin dağılımı

	Travoprost		Bimatoprost	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası*	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası*
Evre 0	25 (%57)	7 (%16)	28 (%82)	8 (%26)
Evre 1	16 (%36)	9 (%20)	6 (%18)	6 (%18)
Evre 2	2 (%5)	23 (%52)	0	16 (%47)
Evre 3	1 (%2)	5 (%12)	0	4 (%12)

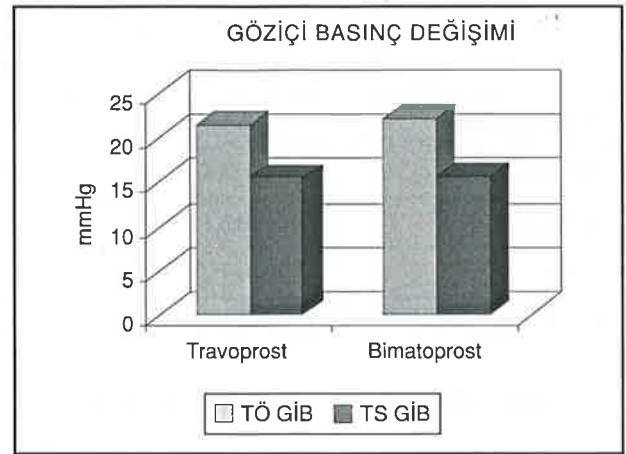
* $p < 0.001$

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası konjonktiva sitoloji evrelerinin dağılımı

TTÖ: Travoprost tedavi öncesi, TTS: Travoprost tedavi sonrası, BTÖ: Bimatoprost tedavi öncesi, BTS: Bimatoprost tedavi sonrası

Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tedavi öncesi $p=0,179$, tedavi sonrası $p=0,858$) (Tablo 3).

Goblet hücre sayısı (GHS), travoprost grubunda tedavi öncesi 10.85 ± 4.21 iken tedavi sonrası 5.71 ± 4.22 idi. Ortalama goblet hücresi bimatoprost grubunda tedavi öncesi 10.81 ± 3.01 iken tedavi sonrası 3.56 ± 2.68 idi. Her iki grupta da goblet hücre yoğunluğu tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p < 0.05$). Travoprost grubunda ilaç öncesi ortalama göz içi basıncı 21.4 ± 1.5 ilaç sonrası 6.ayda GİB 15.4 ± 1.6 bimatoprost grubunda ise ilaç öncesi ortalama GİB 22.0 ± 1.5 ilaç sonrası 6.ayda ortalama GİB 15.5 ± 1.4 olarak saptandı Her iki grupta GİB değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 2).

Şekil 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası göziçi basıncı değişimi

Schirmer testi, travoprost grubunda ilaç öncesi ortalama 15.9 ± 1.4 mm iken ilaç sonrası 6.ayda 12.5 ± 1.8 mm idi. Bimatoprost grubunda ilaç öncesi 15.7 ± 2.1 mm ilaç sonrası 6.ayda 12.7 ± 1.4 mm olarak saptandı. Her iki grupta ilaç öncesi ve sonrası dönemler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Göz yaşı kırılma zamanı travoprost grubunda tedavi öncesi 16.6 ± 2.1 sn tedavi sonrası 12.9 ± 1.3 sn bimatoprost grubunda tedavi öncesi 17.3 ± 1.7 sn tedavi sonrası ise 13.7 ± 1.5 sn idi (Tablo 4).

Her iki grupta ilaç öncesi ve sonrası dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0.05$). Gruplar arasında tedavi öncesi GİB, Schirmer, GKZ ve GHS açısından fark yokken ($p > 0,05$) tedavi sonrası GKZ ve GHS açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımının oküler yüzeyde toksik ve immunolojik değişiklikler

Tablo 3. Travoprost ve bimatoprost'un tedavi öncesi ve sonrası konjonktiva sitoloji evrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi*		Tedavi sonrası**	
	Travoprost	Bimatoprost	Travoprost	Bimatoprost
Evre 0	25 (%57)	28 (%82)	7 (%16)	8 (%26)
Evre 1	16 (%36)	6 (%18)	9 (%20)	6 (%18)
Evre 2	2 (%5)	0	23 (%52)	16 (%47)
Evre 3	1 (%2)	0	5 (%12)	4 (%12)

* $p = 0,179$ ** $p = 0,858$

Tablo 4. *Tedavi öncesi ve sonrası GİB, Schirmer testi, GKZ ve GHS değerleri*

	Travoprost		Bimatoprost	
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
GİB (mmHg)	21.4±1.5	15.4±1.6*	22.0±1.5	15.5±1.4*
Schirmer (mm)	15.9±1.4	12.5±1.8*	15.7±2.1	12.7±1.4*
GKZ (sn)	16.6±2.1	12.9±1.3*	17.3±1.7	13.7±1.5*
GHS	10.8±4.2	5.7±4.2*	10.8±3.0	3.5±2.6*

* $p < 0,05$, GİB: Göz içi basıncı, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, GHS: Goblet hücre sayısı

Tablo 5. *Travoprost ve Bimatoprost'un tedavi öncesi ve sonrası GİB, Schirmer testi, GKZ ve GHS değerlerinin karşılaştırılması*

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Travoprost	Bimatoprost	Travoprost	Bimatoprost
GİB (mmHg)	21.4±1.5	22.0±1.5*	15.4±1.6	15.5±1.4*
Schirmer (mm)	15.9±1.4	15.7±2.1*	12.5±1.8	12.7±1.4*
GKZ (sn)	16.6±2.1	17.3±1.7*	12.9±1.3	13.7±1.5**
GHS	10.8±4.2	10.8±3.0*	5.7±4.2	3.5±2.6**

* $p > 0,05$ ** $p < 0,05$ GİB: Göz içi basıncı, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, GHS: Goblet hücre sayısı

oluşturduğu, başta beta blokerler olmak üzere kullanılan bir çok antiglokomatöz ilacın konjonktiva, kornea ve göz yaşı fonksiyonları üzerine yan etkileri olduğu gösterilmiştir (1-6). Uzun süreli glokom tedavisi gören hastaların konjonktivalarında metaplazi, inflamatuvar hücre sayısında artış ve epitel hücrelerden kaynaklanan immun markerlar gösterilmiştir. Yine bu hastaların konjonktivalarından alınan biyopsi örneklerinde tenon kapsülü ve konjonktiva substansiya propiasında makrofaj, lenfosit, fibroblast ve mast hücre sayısında önemli artış olduğu saptanmıştır. Bu durum filtran cerrahi uygulanacak hastalarda cerrahinin başarısı üzerine olumsuz etki edebilir (9-11).

Çalışmamızda travoprost ve bimatoprostun 6 aylık topikal kullanımı sonucu oküler yüzey üzerinde histopatolojik değişiklik geliştirdiği saptandı. Her iki ilacın kullanımı sonrası konjonktiva yüzey epitelinde skuamöz metaplazi yönünde değişim tespit edildi. Bu değişim ile birlikte goblet hücre sayısındaki azalma ve göz yaşı fonksiyonlarındaki bozulma oküler yüzeyde ortaya çıkan değişikliğin göstergeleridir.

Çalışmamızda kullandığımız travoprost ve bima-

toprosta bağlı olarak konjonktival hiperemi, batma, allerjik reaksiyonlar ve kaşıntı bilinen oküler yan etkilerdir (13,14). Çalışmamızda da travoprost kullanan bir hastada konjonktival hiperemi, bimatoprost kullanan bir hastada da allerjik reaksiyon nedeniyle ilaç kesilmiştir. Prostaglandin analoglarının oküler yüzey üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen çalışmamızda kullandığımız travoprost ve bimatoprostun konjonktiva üzerinde oluşturdukları sitolojik değişiklikler henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Shimazaki ve ark. (16) Prostaglandin F2 α analogu olan unoprostone ile timolol %0,5 kullanan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında unoprostone oküler yüzey epiteli veya göz yaşı fonksiyonları üzerinde yan etkisi olmadığını bildirilmiştir. Toshino ve ark.(17) PGF2 α 'nın oküler yüzeyin bariyer fonksiyonuna yan etkisinin olmadığını fakat hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu etkilediğini ve proliferasyonu baskıladığını belirtmişlerdir. Lark ve ark.(18) ise tavşan gözlerinde yaptıkları histopatolojik çalışmada 10 hafta süreyle günde 2 kez latanaprost %0,005 ve brimonidin %0,2 tedavisi sonrası her iki ilacın da dengeli tuz solüsyonu ile kıyaslandığında subkonjonktival fibroblast proliferasyonu-

nu arttırdığını saptamışlardır. Latanoprost ve timolol'un 1 aylık kullanımı sonrası yapılan araştırmada oküler yüzey üzerinde önemli bir yan etki saptanmamıştır (19). Costagliola ve ark. (20) ise latanoprostun özellikle alerjik konjonktiviti olan PAAG hastalarında oküler yüzey değişikliklerini arttırdığı ve bunun olasılıkla ilacın prezervan olarak içerdiği yüksek benzalkonyum klorüre bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

İlaç içerisinde yer alan koruyucu maddelerin konjonktivada meydana gelen sitolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (21-23). Benzalkonyum klorür (BAK) günümüzde kullanılan göz damlalarının içinde en yaygın kullanılan maddedir. Kimyasal olarak deterjan özellikleri olan kuaterner bir amonyum bileşiğidir. Çok düşük konsantrasyonlarda bile oküler yüzeye toksik etki yapabilmektedir. Bu etki muhtemelen direk toksik etki olup kornea epitelinin üzerinde uzanan müsin tabakasını bozarak gözyaşı kırılma zamanını kısaltmaktadır. BAK içeren timolol kullanan hastalarda koruyucu içermeyen timolol tedavisine geçildiğinde hasta şikayetlerinde azalma, epitel geçirgenliğinde azalma ve gözyaşı kırılma zamanında ise artış tespit edilmiştir (23). Mietz ve ark.(24) yaptıkları histopatolojik incelemede ilaç içerisinde yer alan koruyucunun, konjonktivada ilacın kendi başına oluşturduğu yan etkiyi arttırdığını belirtmişlerdir. Pisella ve ark. (25) yaptıkları bir çalışmada koruyucu içeren ve içermeyen glokom ilaçlarının oluşturduğu oküler semptom ve bulguların sıklığını karşılaştırmışlar ve koruyucu içermeyen ilaçlarda belirgin şekilde oküler semptomların daha az olduğunu ayrıca ilacın içindeki koruyucunun uzaklaştırılmasıyla oküler yan etkilerin gerilediğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda kullandığımız travoprost 0,15 mg/ml, bimatoprost 0,05 mg/ml BAK içermektedir. Her iki ilaç ile ortaya koyduğumuz oküler yüzey değişikliklerin etken maddeye ya da koruyucuya bağlı olduğunu söyleyebilmek zordur. Bu durum her iki ilacın yalnız etken madde ile yapılacak oküler yüzey incelemeleri sonrası açığa çıkarılabilir.

Çalışmamızda travoprost ve bimatoprostun 6 aylık kullanımı sonrası oküler yüzey üzerine yan etkilerinin olduğu görülmüştür. Bu yan etkilerin bu ilaçları uzun süre kullanan hastalarda kuru göz bulgularına yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi öncesi göz yaşı fonksiyonlarının daha dikkatli değerlendirilmesi, kuru göz semptomları taşıyan hastalarda daha dikkatli olunması, olası yan etkileri azaltılabilir. Glokom gibi uzun süre ilaç kullanımı olan hastalıklarda koruyucu içermeyen ticari preparatların hazırlanması, koruyucuya bağlı oküler yan etkilerin azaltılmasında yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Baudouin C, Pisella PJ, Fillasier K, Goldfield M: Side effects of antiglaucomatous drugs on the ocular surface. *Curr Opin Ophthalmol* 1996;7:80-6
2. 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
3. Arıcı MK, Arıcı DS, Topalkara A, Güler C: Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clint Experiment Ophthalmol* 2000; 28:113-7
4. 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
5. İnan UU, Ermiş SS, Aktepe F, Öztürk F, Dilek H: Topikal brimonidin kullanımının oküler yüzey üzerine etkisi. *T Klin Oftalmoloji* 2003;12:21-28
6. Jean MDS, Debbash C, Brignole F, Rat P, Warnet JM, Baudouin C: Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res* 2000; 20:85-94
7. Young TL, Higginbotham EJ, Zou X, Farber MD: Effects of topical glaucoma drugs on fistulized rabbit conjunctiva. *Ophthalmology* 1990; 97:1423-7
8. Van Beek L, Mulder M, Haeringen NJ, Kijlstra A. Topical ophthalmic β bloklers may cause release of histamine through cytotoxic effects on inflammatory cells. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1004-7
9. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, Hitchings RA: Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on conjunctiva and Tenon's capsule in glaucoma patients. *Ophthalmology* 1989;96:327-35
10. 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
11. Brandt JD, Wittpen 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
12. Tseng SCG: Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology. *Ophthalmology* 1985;92:728-33
13. Cantor LB, WuDunn D, Cortes A, Hoop J: Ocular hypotensive efficacy of bimatoprost 0,03% and travoprost 0,004% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Surv Ophthalmol* 2004;49:suppl 1:12-8
14. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP: A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked- evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol* 2003;135:688-705
15. Nelson DJ, Havener VR, Cameron D: Cellulose acetate impression of the ocular surface-Dry eye state. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1869-72

16. Shimazaki J, Hanada K, Yagi Y, Yamagami J, Ishoka M, Shimmura S, Tsubota K: Changes in ocular surface caused by antiglaucomatous eye drops: prospective, randomized study for the comparison of 0,5% timolol vs 0,12% unoprostone. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1250-4
17. Toshino A, Okamoto S, Shimamura I, Miyamoto F, Hara Y, Kodama T, Ohashi Y: The mechanism of corneal epithelial disorder induced by prostaglandin F₂ isopropyl unoprostone. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998 ;102: 101-5
18. Lark KK, Pasha AS, Yan X, Edward DP: The effects of latanoprost and brimonidine on rabbit subconjunctival fibroblasts. *J Glaucoma* 1999; 8:72-6
19. Costagliola C, Del Prete A, Incorvaia C, Fusco R, Parmeggiani F, Di Giovanni A: Ocular surface changes induced by topical application of latanoprost and timolol: a short-term study in glaucomatous patients with and without allergic conjunctivitis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 809-14
20. 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
21. Boudouin 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
22. Albietz JM, Bruce AS: The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: Effects of preserved and non preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001; 22:8-18
23. Kuppens E VMJ, Jong CA, Stolwijk TR, Keiser RJW: Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1995;79:339-42
24. 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
25. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C: Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002;86:418-23