

Odak Noktaları

TOD GLOKOM BİRİMİ YAYINIDIR

YIL 2019, SAYI 1

GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİNİN OKÜLER YÜZEYE YAN ETKİLERİ

Amaç

Glokom tüm dünyada 2. körlük nedeni olup 2020'de glokomlu hasta sayısının 79.6 milyona ulaşması beklenmektedir. Glokomda en sık uygulanan tedavi yöntemi tıbbi tedavidir. Ancak bu amaçla kullanılan ilaçların sistemik ve oküler ciddi yan etkileri mevcuttur. Şişeli ilaçların mikrobik kontaminasyonunun ve biyoyıkılımının önlenmesi için koruyucu madde kullanımı gereklidir. Özellikle ilaç içeriğinde yer alan koruyucu maddeler ve kısmen de etken maddeler oküler yüzey üzerine toksik etkiler gösterebilmektedir. Topikal ilaç kullanan glokom hastaların yarısından fazlasında oküler yüzey hastalığı (OYH) görülmekte ve hastanın yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu yazıda antiglokomatöz ilaçların içeriğinde bulunan koruyucu maddelerin özellikleri, bu maddelere karşı gelişen komplikasyonlar ve bunların tedavisine yönelik uygulamalardan bahsedilecektir.

Oküler yüzey ve glokom:

Oküler yüzey kornea ve konjonktiva epitel, limbus, ana ve yardımcı gözyaşı bezleri, Meibomian bezler ve gözyaşı filmi içerir. Bu üniteler herhangi birinde problem geliştiğinde, oküler yüzey hastalığı (OYH) ortaya çıkmaktadır. Glokomlu hastalarda yaklaşık %40-60 sıklıkta OYH olduğu bildirilmiştir. En önemli neden olarak tıbbi tedavide kullanılan ilaçların özellikle prezervan maddeleri, daha az olarak da etken maddeleri görülmektedir. Glokomun ve ilaç kullanım süresinin uzunluğu, günlük kullanılan ilaç miktarı, ileri yaş, kadın cinsiyet, geçirilmiş glokom, kornea ve konjonktiva cerrahileri, Sjögren, rozacea veya kronik blefarit gibi diğer oküler hastalıklar, diyabet ya da tiroid disfonksiyonu gibi sistemik hastalıklar, kullanılan bazı sistemik ilaçlar da glokomda OYH'nın risk faktörleri içerisindedir. Ancak en önemli risk faktörü, başta benzalkonyum klorid (BAK) olmak üzere, ilaçlardaki prezervan maddelerin kronik kullanımının sebep olduğu toksisitedir.

Koruyucu ajanlar (Prezervanlar)

Gözyaşı damlalarının içeriğinde yer alan koruyucular; deterjanlar, oksidan ajanlar, iyonik tampon maddeler olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar.

1- Deterjanlar

Benzalkonyum klorid (BAK)
Cetrimonium klorid
Klorobutanol
Polyquad

2- Oksidan ajanlar

Sodyum perborat
Purite

3- İyonik tampon maddeler

Sofzia

Tablo 1: Glokom ilaçlarındaki koruyucu (preservan) maddeler

Medication	Brand name	Drug concentration	Preservative	Preservative concentration
Prostaglandin analogs				
Latanoprost	Xalatan	50 µg/mL	Benzalkonyum oksit	0.02%
Bimatoprost	Lumigan	100 and 300 µg/mL	Benzalkonyum oksit	0.02%
Travoprost	Travatan Z	40 µg/mL	Polyquad	0.01%
Beta blockers				
Timolol	Timolol and Timolol LA	2.5 and 5 mg/mL	Benzalkonyum oksit	0.01%
Betaxolol	Betagan	5 mg/mL	Benzalkonyum oksit	0.004%
Betaxolol	Betoptic	2.5 and 5 mg/mL	Benzalkonyum oksit	0.01%
Alpha blockers				
Brimonidine	Alphagan	2 mg/mL	Benzalkonyum oksit	0.005%
Apraclonidine	Iopidine	5 and 10 mg/mL	Benzalkonyum oksit	0.00%
Brimonidine tartrate	Apraclonid	1.8 and 3 mg/mL	Polyquad	0.00%
Carbonic anhydrase inhibitors				
Benzalkonyum oksit	Acetoz	10 mg/mL	Benzalkonyum oksit	0.01%
Dorzolamde				
Dorzolamde	Trusopt	20 mg/mL	Benzalkonyum oksit	0.0075%
Combination				
Latanoprost 50 µg/mL, timolol 5 mg/mL	Xalatan		Benzalkonyum oksit	0.02%
Lumigan 300 µg/mL, timolol 5 mg/mL	Queloft		Benzalkonyum oksit	0.02%
Timolol 40 µg/mL, travoprost 1 mg/mL	Travatan Z		Polyquad	0.01%
Brimonidine 10 mg/mL, timolol 5 mg/mL	Azarga		Benzalkonyum oksit	0.1%
Dorzolamde 20 mg/mL, timolol 5 mg/mL	Cocept		Benzalkonyum oksit	0.0075%
Brimonidine 2 mg/mL, timolol 5 mg/mL	Combigan		Benzalkonyum oksit	0.02%
Brimonidine tartrate 2 mg/mL, Benzalkonyum oksit 10 mg/mL	Sinbrinta		Benzalkonyum oksit	0.02%

Hedef kitlemiz

Bu bilimsel aktivitemiz özellikle glokom ile ilgilenen göz hekimlerinin, göz hastalıkları dalında ihtisas yapan asistanların ve tüm göz uzmanlarının eğitimlerine yöneliktir.

Amacımız

Belirli bir konuda temel bilgilerin yanısıra gelişen tanı tekniklerinin ve yeni tedavi seçeneklerinin ışığında aydınlatıcı, başvuru kaynağı niteliğinde mini kitap dizinlerinin hazırlanması, ve TOD-Net platformunda tüm üyelerin erişimine sunulmasıdır.

Hazırlayanlar

Prof.Dr.Özcan Ocakoğlu, Prof.Dr.Tülay Şimşek, Prof.Dr.Ufuk Elgin

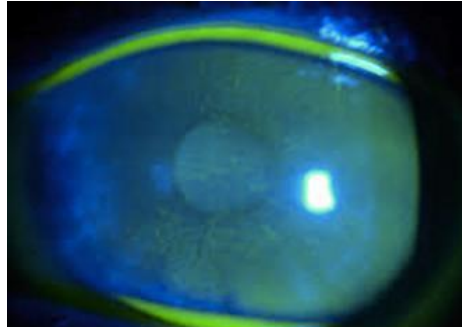
Koruyucu ajanlar (Prezervanlar)

- **BAK:** Oküler ilaçların %70'inde yer alır ve şişe içeriğinde %0,003-%0,02 arası konsantrasyonlarında kullanılmaktadır. Bakteri, mantar ve amiplere karşı etkilidir. Yüzey etkili bir katyonik kuaterner amonyum bileşiği olup, deterjan etkisiyle bakterilerin ve diğer mikroorganizmaların hücre duvar ve zarlarının geçirgenliğini artırarak antimikrobiyal etki göstermektedir. En önemli dezavantajı, hücre duvar ve zarlarına olan etkisinin non selektif olması, başta kornea ve konjonktiva epitel hücreleri olmak üzere pek çok hücreye toksik etki göstermesidir. Ayrıca dokularda uzun süre birikerek kronik toksisiteye sebep olmaktadır. Tüm bu özellikleri nedeniyle, diğer prezervanlara oranla BAK ile daha fazla toksisite görülmektedir.
- **Polikuad:** Diğer bir kuarterner amonyum bileşiğidir. Geniş antimikrobiyal etkisi bulunmaktadır. Daha büyük yapısı ve daha az hidrofilik özelliği nedeniyle epitel hücreleri içine penetrasyonu daha az olup, BAK'a oranla daha az toksisite göstermektedir.
- **Purite:** Stabil bir oksikloro kompleks olup, mikroorganizmaların hücre yapılarında oksidasyona sebep olarak etkisini göstermektedir. Ancak hızla yıkılarak su, oksijen, sodyum ve kloride dönüştüğü için, oküler yüzeyde daha az hasara sebep olabileceği ileri sürülmüştür.
- **SofZia:** Borik asit, propilen alkol, sorbitol ve çinko kloridten oluşan bir iyonik tampon olup, oksidatif strese sebep olarak antimikrobiyal etki göstermektedir. Ancak memeli hücrelerinde sitokrom oksidaz ve katalaz gibi koruyucu enzimler olduğu için, oküler yüzey elemanlarına toksik etkisi bulunmamaktadır.

Kornea üzerine olan etkiler:

Kornea çok tabakalı bir yapı olup en dış katı çok katlı keratinize olmayan squamöz epitel ile kaplıdır. Hücresel çalışmalarda BAK'a maruz kalan kornea epitel hücrelerinin yaşam sürelerinin kısaldığı, apoptoz ve inflamasyonun arttığı, hücresel çoğalmanın azaldığı gösterilmiştir. BAK'a bağlı DNA hasarı ve onunla ilişkili sitotoksik etki BAK maruziyetinin kesilmesinden 24 saat sonra bile devam etmektedir. BAK etkisi ile kornea epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda bozulma, hücrelerde şişme ve dökülme meydana gelmektedir. Hayvan modellerinde günde 4 defa BAK içeren damla uygulaması sonrası kornea boyanması ve inflamasyonda artma ve kuru göze neden olduğu gösterilmiştir. Kornea epitel hücrelerinde meydana gelen bu değişikliklerin etkisi ile BAK'ın iris, lens, trabeküler ağ hatta koroid ve optik sinire kadar geçtiği bildirilmektedir. Klinik pratikte ise korneada yüzeysel punktat keratopati, gözyaşı filmi kırılma zamanında kılma, göz yaşı salgısında azalma görülür (Resim 1). Konfokal mikroskopik çalışmalarda antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda stromal keratosit ve endotel hücre yoğunluğunun değişmediği ancak subbazal sinir pleksusunda azalma olduğu gösterilmiştir. Bu da klinik pratikte kornea duyarlılığında azalma şekline karşımıza çıkar. Özellikle diyabet ve daha önceden geçirilmiş herpes virüs enfeksiyonu gibi nörotrofik keratite yatkınlığı olan hastalarda bu ilaçlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Resim 1: Kornea epitel boyanması



Konjonktiva üzerine olan etkiler:

Özellikle BAK'ın, tıpkı kornea epiteli gibi konjonktiva epitel hücreleri üzerine benzer toksik etkileri bulunmaktadır. Ayrıca lenfosit, makrofaj, mast hücresi ve fibroblast gibi kronik inflamatuvar ve allerjik hücre infiltrasyonu, papiller ve foliküler reaksiyon ve sikatrizasyon gibi etkiler ortaya çıkabilmektedir (Resim 2-4). Özellikle subepitelyal bölgede artmış fibroblastik infiltrasyon, glokom filtran cerrahisinde başarısızlık sebebi olarak sayılmaktadır. Ayrıca konjonktiva goblet hücre harabiyeti mukus eksikliğine sebep olarak gözyaşı stabilitesini bozmaktadır.

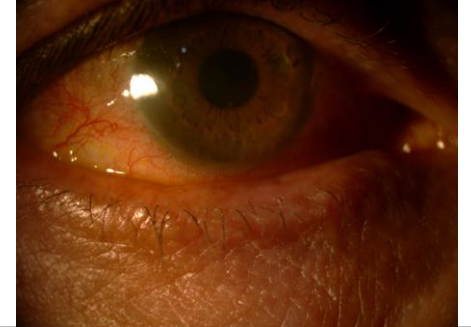
Meibomian bezler üzerine olan etkiler:

Uzun süreli BAK içeren ilaç kullanan glokom hastalarında meibomian bezlerde de çeşitli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Konfokal mikroskopi ile yapılan çalışmalarda, glokomlu gözlerde meibomian bezlerde asiner kayıp, asiner duvar inflamasyonu, duktal orifis dilatasyonu, inflamasyonu ve artmış meibum sekresyonu gösterilmiştir. Ayrıca meibomian hücre harabiyeti lipid sekresyonu eksikliğine sebep olarak, gözyaşının erken buharlaşmasına yol açar. OYD ve kronik inflamasyon sonucu gözyaşı miktarı azalır, gözyaşı kırılma zamanı ve gözyaşı ozmolaritesi artar. Schirmer zamanı ve gözyaşı menisküs yüksekliği ise azalmaktadır.

Oküler yüzey dışında toksik etkiler:

BAK içeren glokom ilacı kullanımında trabeküler hücrelerin azaldığı, morfolojisinin bozulduğu, proapoptotik aktivite artışı olduğu gösterilmiştir (Resim 5). Ayrıca lens epitel hücrelerinde kronik inflamasyonun katarakta sebep olabileceği vurgulanmıştır.

Resim 2: Konjonktiva toksisitesi



Oküler Yüzey Hastalığı (OYH)

Oküler yüzey hastalığı multifaktöryel bir hastalık olup, semptomatik rahatsızlık, görme bozuklukları, göz yaşı film düzensizliği ile birlikte oküler yüzeyde ilerleyici histopatolojik ve klinik değişiklikler ile karakterizedir. Gözyaşı filmi osmolaritesinde ve inflamatuvar mediatörlerde artış olur. OYH'nin en önemli nedenlerinden birisi kronik topikal antiglokomatöz ilaç kullanımınıdır. Göz yaşı salgısında azalma, kornea epitel hasarı, subbazal sinir plexusunda azalma sonucu kornea duyarlılığının azalması, Goblet hücre sayısının ve buna bağlı olarak musin salgısının azalması nedeniyle gözyaşı filmi instabilitesi başlıca bulgulardır. Hastaların ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan konjonktival hiperemi, fotofobi, bulanık görme, irritasyon, yanma batma gibi şikayetlerden dolayı tıbbi tedaviye olan uyumu bozulacaktır. 65 yaş ve üzeri olgularda oküler yüzey hastalığı prevalansı %14 iken antiglokomatöz ilaç kullananlarda bu oran %40-60' kadar çıkabilmektedir.

Semptomlar:

Hastalarda değişik semptomlar olabilmektedir. Kuruluk, basınç ya da yabancı cisim hissi, yanma, batma, kaşınma, ışığa duyarlılık, gözlerde sulanma, görme bulanıklığı ya da göz kapaklarını açmada zorlanma gibi semptomlar olabilmektedir. Ancak bazı hastalarda, nörotoksiste nedeniyle hiçbir semptom gelişmeyebilmektedir.

Klinik bulgular:

Hastalarda değişik klinik bulgular olabilmektedir (Resim 3).

Konjonktival bulgular: Hiperemi, kemozis, seröz ya da mukoid sekresyon, foliküler konjonktivit, papiller konjonktivit, vital boyalarla boyanma

Korneal bulgular: Punktat epitelyal keratit, epitel defekti, vital boyalarla boyanma, filamenter keratit, korneal duyarlılık azalması

Göz kapağı-kirpikli kenar: Kapaklarda eritem, ödem, deskuamasyon, blefarit ve meibomianit bulguları

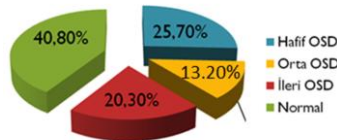
Reaksiyon tipi	Mekanizma	Semptom	Bulgu
Allerji	Immun	Kaşıntı	Kızarıklık kemozis
Toksiste	Direkt hücre hasarı	Yanma	Kızarıklık, kornea alt 1/3'ünde boyanma
Intolerans	İrritatif	Rahatsızlık	Non spesifik

Tanı yöntemleri:

Glokom ilaçlarına bağlı OYD tanısında hastanın tıbbi öyküsü, OSDİ skorlaması gibi çeşitli anketlere ilaveten klinik muayene yöntemleri kullanılmaktadır.

- Düşük Schirmer testi (anestezili < 5 mm, anestezisiz < 10 mm)
- Düşük gözyaşı kırılma zamanı (< 10 sn)
- Vital boyalar: Floresein epitel kalkmış bölgeleri boyamaktadır. Lissamin yeşili ve rose bengal boyaları ile mukusun düzgün yayılmadığı kornea ve konjonktiva epitelini boyanır. Boyanma paternlerine göre skorlamalar yapılmaktadır.
- İleri yöntemler: Yüksek gözyaşı ozmolaritesi (ortalama 315 mOsm/L), düşük gözyaşı menisküs yüksekliği (normal ortalama değer 0,5 mm) impresyon sitolojisinde konjonktiva epitel ve goblet hücre miktarında azalma, ayrıca konfokal mikroskopi, keratografi ve ön segment OCT ileri tanı yöntemleridir.

Tablo 2: Glokomlu hastalarda oküler yüzey bozukluğu sıklığı



Resim 3: İlaça bağlı yüz, alın ve kapak reaksiyonları

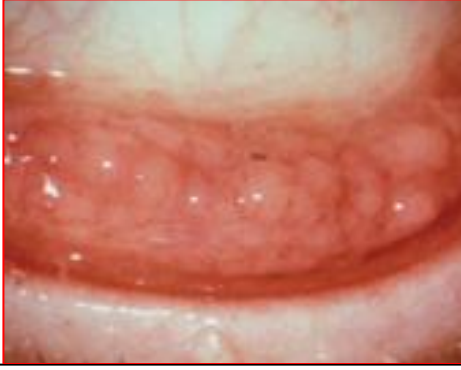


Tedavi:

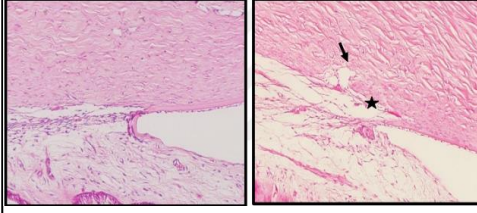
Tedavide en önemli nokta, bu yan etkilere sebep olan ilacın kesilmesi ve yeni bir alternatif arayışına geçilmesidir. Ayrıca hasta uyumunun sorgulanması da oldukça önemlidir.

- **Yan etkisi olan ilacın kesilmesi ve yeni bir ilaçla değiştirilmesi:** Glokomla ilişkili OYH'na en çok BAK'ın sebep olduğu bilinmektedir. Özellikle prezervansız ilaçların ya da BAK içermeyen, polikuad, purite veya SofZia içeren ilaçların kullanılması oldukça önemlidir. Abak veya steril damla teknolojisi sistemine sahip özel şişelerdeki multi doz prezervansız glokom ilaçları veya tek doz kullanımı olan ilaçlar ile tedaviye devam edilmesi önemlidir. Ayrıca gerekli olgularda lazer ve cerrahi tedavi yöntemleri de akılda tutulmalıdır.
- **Alternatif ilaç iletim sistemleri:** çeşitli alternatif ilaç iletim yöntemleri uygulanabilmektedir. Ön kamaraya (bimatoprost ve travoprost: faz çalışması devam etmektedir) ya da subkonjonktival bölgeye ilaç uygulamaları, punktal plak (travoprost) ya da konjonktival halka (bimatoprost) yöntemi ile ilaç uygulamaları tercih edilebilmektedir.
- **Gözyaşı replasmanı:** Özellikle prezervansız suni gözyaşı preparatları, lubrikanlar, mukolitik ajanlar kullanılmaktadır
- **İnflamasyonun önlenmesi:** Özellikle hafif etkili topikal kortikosteroidler, topikal siklosporin ve topikal-sistemik tetrasiklin preparatları kullanılabilir.

Resim 4: İlaça bağlı dev papiller konjonktivit



Resim 5: BAK içeren antiglokomatöz damlanın trabeküler dış akım yollarına etkisi (histolojik preparat)



Sol preservansız damla Sağ %0,02 BAK içeren oftalmik solüsyon ile trabeküler kesit (x40) (B.Görgülü, Ö.Ocakoğlu izniyle)

Sonuç

Glokom hastalarında %60'lara varan oranlarda OYH görülmektedir. OYH'nın en önemli sebebi, glokomun en temel tedavi yöntemi olan tıbbi tedavide ilaçların içeriğindeki prezervan maddelerin (özellikle BAK), daha az olarak da etken maddelerin oküler yüzeye toksik etkileridir. Prezervansız ya da BAK'sız ilaçlarda OYH'nun çok daha az, hasta uyumunun ise daha fazla olduğu bilinmektedir. Mümkün olduğunca steril damla sistemli şişelerdeki multi doz veya tek doz prezervansız ilaçlar tercih edilmelidir. Gelecekte prezervan madde içermeyen alternatif tedavi yöntemleri bu yan etkileri azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Anwar Z, Wellik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(2):136-43.
2. Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, Polo V, García-Feijó J. Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(6):694-704.
3. Zhang X, Vadoothker S, Munir WM, Saeedi O. Ocular surface disease and glaucoma medications: A clinical approach. *Eye Contact Lens*. 2019 ;45(1):11-18.
4. Steven DW, Alaghand P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(11):1497-1503.
5. Aguayo Bonniard A, Yeung JY, Chan CC, Birt CM. Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 ;18:1-11.
6. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, Raimondi M, Lanteri S, Bianchi PE. Risk factors to develop ocular surface disease in treated glaucoma or ocular hypertension patients. *Eur J Ophthalmol*. 2013 ;23(3):296-302.
7. Thygesen J. Glaucoma therapy: preservative-free for all? *Clin Ophthalmol*. 2018 ;12:707-717.
8. Goldberg J, Graham SL, Crowston JG, d'Mellow G. Clinical audit examining the impact of benzalkonium chloride-free anti glaucoma medications on patients with symptoms of ocular surface disease. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 ;43(3):214-20.
9. El Ameen A, Vandermeer G, Khanna RK, Pisella PJ. Objective ocular surface tolerance in patients with glaucoma treated with topical preserved or unpreserved prostaglandin analogues. *Eur J Ophthalmol*. 2018 Oct 10:1120672118805877. doi: 10.1177/1120672118805877. [Epub ahead of print]
10. Tiedemann D, Mouhammad ZA, Uthaim TP, Dartt DA, Heegaard S, Petrovski G, Kolko M. Conjunctival goblet cells, the overlooked cells in glaucoma treatment. *J Glaucoma*. 2018 Dec 24. doi: 10.1097/IJG.0000000000001168. [Epub ahead of print]
11. Sharma M, Paul S, Sarma P, Tayab S, Sangma C. Meibomian gland features and Conjunctival Goblet Cell Density in glaucomatous patients controlled with prostaglandin/timolol-fixed combinations: A case control, cross-sectional study. *J Glaucoma*. 2018 ;27(12):e196-e197.
12. Mastropasqua R, Agnifili L, Fasanella V, Curcio C, Brescia L, Lanzini M, Fresina M, Mastropasqua L, Marchini G. Corneoscleral limbus in glaucoma patients: in vivo confocal microscopy and immunocytological study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(3):2050-8.
13. Di Staso S, Agnifili L, Ciancaglini M, Murano G, Borrelli E, Mastropasqua L. In vivo scanning laser confocal microscopy of conjunctival goblet cells in medically-controlled glaucoma. *In Vivo*. 2018;32(2):437-443.
14. Burcu GÖRGÜLÜ ŞAHİN, Özcan OCAKOĞLU, İsmail SEÇKİN, ve ark. Polikad'lı Travoprost, Benzalkonyum Klorid'li Latanoprost, Purite'lı Brimonidin ve Prezervansız Taffluprost'un Oküler Yüzey Üzerine Etkileri: Tavşan Oküler Yüzey Çalışması *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2017;26(3):149-61 doi: 10.5336/opthal.2016-52121

Kendimizi Sınavalım

1. Aşağıdakilerden hangisi oküler yüzey için en doğru tanımdır?
 - a. Kornea ve konjonktiva epitelinden oluşur
 - b. Gözyaşı filminden oluşur
 - c. Kornea ve konjonktiva epiteli, limbus, ana ve aksesuar lakrimal bezler, meibomian bezler ve gözyaşı filmi
 - d. Hepsi yanlış
2. Hangisi glokom ve oküler yüzey disfonksiyonu için yanlıştır?
 - a. Glokom hastalarında %60'a varan oranda oküler yüzey disfonksiyonu mevcuttur.
 - b. En önemli etken BAK'tır
 - c. Sadece prezervan madde etkendir
 - d. Glokomun süresi ve kullanılan ilaç miktarı arttıkça tablo ağırlaşır
3. Hangisi oküler yüzey disfonksiyonu için yanlıştır?
 - a. Goblet hücre kaybı nedeniyle gözyaşı filminde mukus kaybı oluşmaktadır
 - b. Goblet hücre kaybı nedeniyle gözyaşı filminde lipid kaybı oluşmaktadır
 - c. Meibomian bez kaybı nedeniyle gözyaşı filminde lipid kaybı oluşmaktadır
 - d. Hepsi doğrudur
4. Hangisi oküler yüzey disfonksiyonu tedavisi için yanlıştır?
 - a. Sebep olan ilacın değiştirilmesi en önemli yöntemdir
 - b. Kortikosteroidler kullanılabilir
 - c. Suni gözyaşı replasmanı yapılmalıdır
 - d. Hepsi doğrudur

Fotoğraf Köşemiz



Dr.Özcan Ocakoğlu, Kalamış-İstanbul