

Topikal Fenilefrin ve Siklopentolat'ın Orbita Kan Akımı Üzerine Etkisi

Effect of Topical Phenylephrine and Cyclopentolate on the Orbital Blood Flow

Birsen ÜNAL¹, Cengiz AKARSU², Yasemin BİLGİLİ¹, Simay KARA¹, Pelin TANER², Ahmet ERGİN²

ÖZET

Amaç: Topikal uygulanan siklopentolat ve fenilefrin'in retrobulber kan akım hızlarına olan etkisini renkli Doppler ultrasonografi ile araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Göz polikliniğine başvuran hastalardan seçilen 22 gönüllü olgu siklopentolat grubunu, 40 olguda fenilefrin grubunu oluşturdu. Olguların rasgele seçilen bir gözlerine siklopentolat veya fenilefrin, diğer gözlerine ise serum fizyolojik damlatıldı. İlaç uygulanmadan önce renkli Doppler görüntüleme ile oftalmik arter, posterior silier arter ve santral retinal arterde maksimum sistolik kan akım hızı, diyastol sonu kan akım hızı, rezistivite ve pulsatilite indeksleri saptandı. İlaç uygulamasından önce elde edilen değerler, ilaç sonrası elde edilen değerler ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İlaç uygulamaları sonrasında her iki grupta, sistemik parametreler ve göz içi basıncı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Siklopentolat uygulanan grupta, ilaç öncesi ve sonrası retrobulber kan akım hızları anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Fenilefrin uygulanan grupta, ilaç uygulanan gözde diyastol sonu kan akım hızı kontrol göze göre posterior silier arterde anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.034$). Bunun dışında her iki grupta yapılan kan akım hız ölçümlerinde anlamlı olmayan hafif düşme, rezistivite ve pulsatilite indekslerinde ise anlamlı olmayan hafif artış saptandı ($p>0.05$).

Sonuç: Her iki ilaç göz içi basınç, sistemik kan basıncı ve retrobulber kan akımında belirgin değişiklik yaratmamaktadır. Ancak, orbital hemodinamik bozukluk gösteren olgular üzerinde yapılacak yeni çalışmalar her iki ilacın bu olgulardaki etkileri konusuna açıklık getirecektir.

Anahtar Kelimeler: Renkli Doppler ultrasonografi, Fenilefrin, Siklopentolat, Retrobulber dolaşım

SUMMARY

Purpose: To evaluate the effect of topical phenylephrine and cyclopentolate on the retrobulbar hemodynamics by means of color Doppler imaging.

Materials and Methods: Sixty-two patients who applied to the Department of Ophthalmology were recruited for the study on the basis of voluntary. Of 62 subjects, 22 constituted the cyclopentolate group and 40 constituted the phenylephrine group. Randomly selected one eye of each subject received either cyclopentolate or phenylephrine and the fellow eye received serum physiologic. At baseline, the peak systolic velocity, end-diastolic velocity, resistivity index and pulsatility index of the ophthalmic artery, posterior ciliary artery, and central retinal artery were measured in each eye, using color Doppler imaging. The parameters measured at baseline were compared with those measured after the dosing.

Results: After the dosing, we did not determined any significant difference in systemic parameters and intraocular pressure in both groups ($p>0.05$). In the cyclopentolate group, there was no difference in retrobulbar blood flow velocities after the application of cyclopentolate ($p>0.05$). In the phenylephrine group, administration of phenylephrine caused a significant decrease in end-diastolic blood flow velocity of posterior ciliary artery ($p=0.034$). There were insignificant decreases in blood flow velocities and insignificant elevations in resistivity and pulsatility indices in all retrobulbar vessels in both groups.

Conclusion: This study suggests that both cyclopentolate and phenylephrine do not result in significant changes in intraocular pressure, systemic pressures, and retrobulbar hemodynamics. However, future studies will clarify the effect of both medications on the retrobulbar hemodynamics in patients with impaired orbital hemodynamics.

Key Words: Color Doppler imaging, cyclopentolate, phenylephrine, retrobulbar hemodynamics

Ret - Vit 2005; 13 : 49 - 52

GİRİŞ

Doppler ultrasonografi (US) ile normal orbita vasküler yapıların araştırılması dışında, glokom, orbita ve göz içi tümörleri, vasküler malformasyonlar, optik nörit, santral retinal arter ve ven oklüzyonu, diyabetik retinopati gibi birçok patoloji hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir.¹⁻⁶ Ayrıca, bazı ilaçların orbita kan akımına etkileri de Doppler US ile değerlendirilebilmektedir.⁷⁻⁹ Tanı ve tedavi amaçlı kullanılan bu ilaçların neden olduğu hemodinamik değişikliklerin bilinmesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi yanında özellikle glokom, diyabet ve hipertansiyon gibi orbital kan akımının bozulduğu patolojilerde büyük önem taşımaktadır. Fenilefrin ve siklopentolat, midriyatik ve sikloplejik olarak fundoskopik incelemelerde ve göz cerrahisinde çok sık kullanılan topikal ajanlardır. Bu çalışmada, fenilefrin ve siklopentolat'ın sistemik hastalığı ve glokomu olmayan olgularda orbita hemodinamisi üzerine etkisini prospektif olarak araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, göz polikliniğine başvuran, yaşları 24 ile 56 arasında (ortalama 34.9 ± 5.9 yıl) değişen, 34

bayan 28 erkek, toplam 62 gönüllü olgu dahil edildi (Tablo 1). Yirmi iki olgudan oluşan ilk gruba siklopentolat, 40 olgudan oluşan ikinci gruba ise fenilefrin uygulandı. Çalışma amacı açıklanarak tüm olgulardan yazılı onay alındı.

Diyabet, hipertansiyon, koroner yetmezlik ve Behçet gibi sistemik bir hastalığı, glokom ve sığ ön kamara gibi oküler patolojisi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olgular inceleme öncesi en az 12 saat boyunca kafein içeren içecek yada sigara içmedi. Olgulara göz içi basınç (GİB) ölçümü, fundoskopik inceleme ve refraksiyon değerlendirilmesinden oluşan oftalmolojik inceleme yapıldı. Sistemik kan basınçları ölçüldü. Daha sonra 7.5 MHz'lik lineer proba supin pozisyonda US inceleme yapıldı. Doppler incelemede her iki gözde aksiyel ve sagittal-oblik düzlemlerde oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA) ve lateral posterior silier arterlerden (PSA) akım spektrumları elde edildi. OA globun yaklaşık 20 mm posteromedialinde, PSA optik sinirin lateralinde ve globun 0.5-1 cm posteriorunda incelendi. Akım yönüne paralel olacak şekilde açı düzeltmeleri yapıldı (açı 60°den düşük tutuldu). Maksimum sistolik akım hızı (PSV; peak systolic velocity),

	Siklopentolat			Fenilefrin		
	n	Yaş (ortalama \pm SD)	Yaş aralığı	n	Yaş (ortalama \pm SD)	Yaş aralığı
Kadın	12	33.2 \pm 8.2	24-45	22	35.4 \pm 6.5	29-41
Erkek	10	38.7 \pm 6.9	30-56	18	34.2 \pm 7.1	24-46

n: olgu sayısı

Tablo 1: Çalışma olgularının yaş ve cinsiyet dağılımı

		PSV	p	EDV	p	PI	p	RI	p	Tamax	p	
Siklopentolat	OA	önce	38.9 \pm 8.4	0.44	10.2 \pm 5.7	0.52	1.43 \pm 0.3	0.34	0.71 \pm 0.07	0.15	21.1 \pm 4.6	0.08
		sonra	38.3 \pm 9.0		10.0 \pm 2.9		1.46 \pm 0.4		0.73 \pm 0.09		19.6 \pm 4.3	
	PSA	önce	18.0 \pm 5.1	0.55	5.6 \pm 2.3	0.17	1.22 \pm 0.3	0.26	0.70 \pm 0.12	0.21	11.0 \pm 3.7	0.21
		sonra	17.5 \pm 3.4		5.4 \pm 3.1		1.25 \pm 0.3		0.70 \pm 0.15		10.7 \pm 4.1	
	SRA	önce	11.1 \pm 2.2	0.11	3.1 \pm 1.2	0.68	1.23 \pm 0.3	0.93	0.71 \pm 0.12	0.21	6.3 \pm 2.6	0.21
		sonra	10.3 \pm 2.1		3.0 \pm 1.7		1.31 \pm 0.3		0.71 \pm 0.11		5.7 \pm 2.3	
Kontrol	OA	önce	38.0 \pm 9.1	0.33	10.7 \pm 3.1	0.56	1.33 \pm 0.54	0.41	0.72 \pm 0.07	0.77	19.9 \pm 3.8	0.54
		sonra	36.5 \pm 8.6		10.2 \pm 2.4		1.40 \pm 0.33		0.72 \pm 0.08		19.2 \pm 4.1	
	PSA	önce	17.8 \pm 4.0	0.82	5.5 \pm 2.0	0.37	1.22 \pm 0.2	0.28	0.70 \pm 0.12	0.16	11.2 \pm 3.4	0.16
		sonra	17.5 \pm 4.1		5.3 \pm 2.4		1.24 \pm 0.3		0.72 \pm 0.15		10.1 \pm 2.2	
	SRA	önce	10.8 \pm 5.2	0.77	3.3 \pm 1.8	0.53	1.20 \pm 0.2	0.49	0.69 \pm 0.11	0.12	6.5 \pm 1.8	0.12
		sonra	10.4 \pm 2.6		3.1 \pm 2.4		1.21 \pm 0.3		0.69 \pm 0.11		6.1 \pm 2.1	

Siklopentolat: siklopentolat uygulanan göz,

Kontrol: serum fizyolojik uygulanan göz.

OA: Oftalmik arter, SRA: Santral retinal arter, PSA: Posterior silier arter,

PSV: Maksimum sistolik akım hızı, EDV: Diyastol sonu akım hızı, Tamax: zaman ortalamalı maksimum hız, RI: Reziyivite indeksi, PI: Pulsatilite indeksi PSV, EDV ve Tamax değerleri cm/sn cinsinden verilmiştir.

Tablo 2: Siklopentolat uygulanan grupta Doppler parametreleri ortalama \pm standart sapma değerleri.

			PSV	p	EDV	p	PI	p	RI	p	Tamax	p	
Fenilefrin	OA	önce									20.6 ± 5.2		
		sonra	39.6 ± 8.9	0.36	10.6 ± 4.7	0.20	1.41 ± 0.4	0.25	0.71 ± 0.08	0.09	19.4 ± 4.9	0.09	
	PSA	önce										11.7 ± 3.6	
		sonra	38.9 ± 9.3		10.3 ± 2.1		1.46 ± 0.3		0.72 ± 0.10		11.9 ± 3.9	0.21	0.21
	SRA	önce										6.3 ± 2.6	
		sonra	18.1 ± 5.5	0.45	5.6 ± 2.1	0.03	1.21 ± 0.3	0.16	0.70 ± 0.11	0.21	6.1 ± 2.3	0.39	0.41
Kontrol	OA	önce									20.5 ± 4.2		
		sonra	38.3 ± 9.6	0.46	10.3 ± 2.7	0.61	1.37 ± 0.5	0.46	0.72 ± 0.07	0.54	20.4 ± 4.7	0.87	
	PSA	önce										11.9 ± 3.1	
		sonra	36.8 ± 8.1		10.0 ± 2.1		1.42 ± 0.3		0.71 ± 0.06		10.5 ± 2.6	0.16	0.11
	SRA	önce										6.2 ± 2.2	
		sonra	17.6 ± 3.8	0.77	5.4 ± 2.8	0.24	1.24 ± 0.3	0.49	0.72 ± 0.14	0.12	6.3 ± 2.0	0.59	0.59

Fenilefrin: Fenilefrin uygulanan göz,

Kontrol: serum fizyolojik uygulanan göz.

OA: Oftalmik arter, **SRA:** Santral retinal arter, **PSA:** Posterior silier arter,

PSV: Maksimum sistolik akım hızı, **EDV:** Diyastol sonu akım hızı, **Tamax:** zaman ortalamalı maksimum hız, **RI:** Rezistivite indeksi, **PI:** Pulsatilite indeksi PSV, EDV ve Tamax değerleri cm/sn cinsinden verilmiştir.

Tablo 3: Fenilefrin uygulanan grupta Doppler parametreleri ortalama ± standart sapma değerleri.

diyastol sonu hız (EDV, end-diastolic velocity), zaman ortalamalı maksimum hız (Tamax), rezistivite (RI) ve pulsatilite (PI) indeksleri ölçüldü. Bu ölçümlerden sonra hastanın bir gözüne %2.5'lik fenilefrin (Mydrin %2.5, Alcon, Fort Worth, ABD) veya %1'lik siklopentolat (Sikloplejin %1, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye) solüsyonundan 5'er dakika ara ile 2 damla ve diğer göze benzer şekilde serum fizyolojik (%0.9 NaCl) damlatıldı. Doppler incelemeyi yapan gözlemci hangi göze midriyatik veya sikloplejik ajan uygulandığından habersiz olarak ölçümleri yaptı. İlaç uygulamasından 30-45 dakika sonra hastaların GİB ölçümü ve Doppler incelemesi tekrarlandı. Doppler incelemeleri, ışık-karanlık farkının sonuçlar üzerindeki etkilerinin ortadan kaldırılması için karanlıkta gerçekleştirildi.¹⁰ Her iki gözde belirtilen arterlerden aynı ölçümler alındı. İlaç uygulaması öncesi ve sonrası ölçümler, ilaç uygulanan ve serum fizyolojik uygulanan gözlerde eşleştirilmiş Student's t testi ile karşılaştırıldı. Benzer şekilde, ilaç öncesi ve sonrası GİB

ve kan basıncı değerleri eşleştirilmiş Student's t testi ile karşılaştırıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler tablolarda ve metinde ortalama ± standart sapma olarak belirtildi.

BULGULAR

Tüm olguların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. Fenilefrin ve siklopentolat uygulanan gruplarda ilaç öncesi ve sonrası ortalama, OA, PSA ve SRA'dan elde edilen Doppler değerleri Tablo 2 ve 3'de sunulmuştur. Siklopentolat uygulanan grupta ilaç öncesi ve sonrası her iki göz değerleri anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). Fenilefrin grubunda, fenilefrin uygulanan gözde PSA diyastol sonu akım hızı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.034). Bunun dışında her iki grupta yapılan hız ölçümlerinde anlamlı olmayan hafif düşme, RI ve PI değerlerinde anlamlı olmayan hafif artma saptandı.

		GİB				Kan Basıncı			
		İlaç	p	Kontrol	p	Sistolik	p	Diyastolik	p
Siklopentolat	Önce	16.61 ± 1.96	0.58	16.70 ± 1.86	0.68	116 ± 23	0.301	82 ± 13	0.58
	Sonra	16.93 ± 1.93		16.80 ± 1.93		110 ± 20		79 ± 16	
Fenilefrin	Önce	16.72 ± 1.87	0.43	16.73 ± 1.88	0.16	112 ± 22	0.125	78 ± 12	0.16
	Sonra	16.43 ± 2.02		16.52 ± 2.10		122 ± 26		83 ± 15	

İlaç: Siklopentolat veya fenilefrin uygulanan göz,

Kontrol: Serum fizyolojik uygulanan göz.

Göz içi basıncı ve kan basıncı mm Hg cinsinden belirtilmiştir.

Tablo 4: Sikloplejik ajan uygulanması öncesi ve sonrası göz içi basınç ve sistemik kan basıncı değerleri

Sistolik ve diastolik sistemik kan basıncı fenilefrin sonrası hafif artmakla birlikte fark anlamlı değildi (Tablo 4). Siklopentolat ile sistemik kan basıncında hafif düşme saptandı (Tablo 4). Siklopentolat ile göz içi basınçta hafif, anlamlı olmayan artma, fenilefrin ile hafif düşme saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Son yıllarda Doppler US görüntüleme ile oküler patolojiler üzerinde çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Doppler US ile oftalmik, santral retinal ve posterior silier arterler kolaylıkla gözlenebilmekte bu arterlerden elde edilen ölçümler ile farklı patolojiler karakterize edilebilmekte ve bazı patolojilerin prognozuna yönelik bilgiler de elde edilmektedir.⁶ Doppler incelemelerinin tekrarlanabilirliği ve gözlemciler arası farklılara yönelik çalışmalarda gözlemciler arasında %95'e ulaşan güvenilirlik olduğu ve tekrarlanabilirliğin radyologun deneyimine bağlı olarak arttığı bildirilmiştir.¹¹

Fenilefrin, fundoskopik inceleme öncesinde ve göz cerrahisinde midriyatik amaçlı çok sık kullanılan saf $\alpha 1$ agonist bir ilaçtır.^{7,8} Siklopentolat ise parasempatolitik bir ilaçtır ve GİB üzerinde farklı etkiler yapabilir. Birçok çalışmada fenilefrinin GİB'nı azalttığı belirtilirken,¹² siklopentolatın sığ ön kamarası olan olgularda açığı kapanması glokomuna yol açabildiği, diğer glokom tiplerinde ise üveoskleral akımı artırarak göz içi basıncın azalmasına neden olduğu öne sürülmektedir. Mapstone,¹³ siklopentolatın olguların 1/3'ünde açığı kapanmasına ve GİB artışına neden olduğunu saptamıştır. Basınç artışı yapmamakla birlikte fenilefrinin, kan akımını engellediği ve gözde hipokisye neden olarak mevcut patolojilerin kötüleşmesine neden olduğu belirtilmektedir. Pakalnis ve ark.¹⁴ kediler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, fenilefrin uygulamasından 8 ile 25 dk sonra başlayan ve 2 saat devam eden ön kamara hipoksisi olduğunu ve bunun da iris vasküler yapılarındaki vazokonstriksiyon sonucu gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir. Bunların yanı sıra, topikal uygulanan fenilefrinin hipertansiyon, myokard iskemisi gibi kardiovasküler yan etkilerinin olduğu da bilinmektedir.^{15,16} Bu ajanların orbita kan akımına etkilerini araştırmaya yönelik bir çalışma bilgilerimize göre yoktur. Ancak yaygın kullanımı göz önüne alındığında, bu ajanların orbita hemodinami üzerine etkilerinin bilinmesi, özellikle perfüzyon bozukluğu gösteren hasta popülasyonuna uygulama gerektiğinde önem kazanmaktadır.

Her iki ilacın midriyatik etkisi uygulama sonrası 30-45 dakikalarda en yüksek seviyeye çıkmaktadır. Biz ilaç etkilerinin tepe yaptığı 30-45.dk'da Doppler US incelemelerimizi ve diğer ölçümlerimizi gerçekleştirdik. Çalışmamızda, fenilefrin sonrasında posterior silier arter diastol sonu kan akım hızında anlamlı azalma olduğunu saptadık. Bu bulgunun Pakalnis ve ark.¹⁴ yaptığı çalışma ile uyum gösterdiğini ve fenilefrinin ön kamara hipoksisine neden olduğu tezini desteklediğini düşündük. Her iki ilacın GİB üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı ancak fenilefrinin hafif GİB azalmasına neden olduğunu saptadık. Siklopentolatın GİB'da belirgin değişikliğe neden olmamasının, sığ ön

kamarası olan olguların çalışmaya dahil edilmemesine bağlı olabileceğini düşündük. Fenilefrin sonrası, anlamlı düzeyde kan basıncı artışı veya kardiovasküler komplikasyon saptamadık. Bu durumun muhtemelen, doz farklılıklarına veya çalışma grubunun yüksek riskli olgulardan oluşmamasına bağlıdır.

Sonuç olarak oftalmolojide tanı ve tedavide sıklıkla kullanılmakta olan fenilefrin, topikal uygulamada, PSA'da diastolik akım azalmasına neden olmakta, siklopentolat ise orbital hemodinami üzerinde belirgin değişikliğe neden olmamaktadır. Her iki ilaç GİB ve sistemik kan basıncında belirgin değişiklik yaratmamaktadır. Ancak orbital hemodinamik bozukluk gösteren olgular üzerinde yapılacak yeni çalışmalar her iki ilacın bu olgulardaki etkileri konusuna açıklık getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Chiou HJ, Chou YH, Liu CJ, et al.: Evaluation of ocular arterial changes in glaucoma with color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1999;18:295-302.
2. Karaali K, Şenol U, Aydın H, et al.: Optic neuritis: evaluation with orbital Doppler sonography. *Radiology* 2003;226:355-358.
3. Yanık B, Conkbayır I, Öztürk MH, et al.: Partial steal phenomenon in the ophthalmic artery due to a direct carotid-cavernous sinus fistula: orbital color Doppler ultrasonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003;22:1107-1110.
4. Hatton MP, Remulla HD, Tolentino MJ, et al.: Clinical applications of color Doppler imaging in the management of orbital lesions. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2002;18:462-465.
5. Özbek Z, Saatçi AO, Durak İ, et al.: Colour Doppler assessment of blood flow in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica* 2002;216:231-234.
6. Dimitrova G, Kato S, Yamashita H, et al.: Relation between retrobulbar circulation and progression of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003;87:622-625.
7. Harris A, Spaeth GL, Sergott RC, et al.: Retrobulbar arterial hemodynamic effects of betaxolol and timolol in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;120:168-167.
8. Gobel W, Lieb WE: Changes in orbital hemodynamics caused by nitroglycerin and nifedipine. A study using color duplex ultrasound. *Ophthalmologie* 1995;92:206-211.
9. Nakatsuka M, Takata M, Tada K, et al.: Effect of a nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclamptic women. *J Ultrasound Med* 2002;21:309-313.
10. Kara SA, Taner P, Akarsu C, et al.: Işık ve karanlık adaptasyonunun retrobulber hemodinami üzerine etkileri. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2002;8:335-338.
11. Nemeth J, Kovacs R, Harkanyi Z, et al.: Observer experience improves reproducibility of color Doppler sonography of orbital blood vessels. *J Clin Ultrasound* 2002;30:332-335.
12. Wang YL, Toris CB, Zhan G, et al.: Effects of topical epinephrine on aqueous humor dynamics in the cat. *Exp Eye Res* 1999;68:439-445.
13. Mapstone R: Dilating dangerous pupils. *Br J Ophthalmol* 1977;61:517-524.
14. Pakalnis VA, Wolbarsht ML, Landers MB: Phenylephrine-induced anterior chamber hypoxia. *Ann Ophthalmol* 1988;20:267-270.
15. Madagura C, Masso E, de la Camara J: Angina and subendocardial ischemia during cataract intervention attributed to conjunctival phenylephrine. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1997;44:290.
16. Chin KW, Law NM, Chin MK: Phenylephrine eye drops in ophthalmic surgery-a clinical study on cardiovascular effects. *Med J Malaysia* 1994;49:158-163.